



**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE LA DONACIÓN,
OBTENCIÓN, PROCESAMIENTO/ PREPARACIÓN Y
APLICACIÓN HUMANA DEL PLASMA RICO EN
PLAQUETAS Y OTROS COMPONENTES SANGUÍNEOS
PARA USO NO TRANSFUSIONAL
AUTÓLOGO Y ALOGÉNICO**

**Adoptado por la Comisión de Trasplantes del
Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.
29 de septiembre de 2026**

TABLA DE CONTENIDOS

LISTA DE ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. MARCO REGULATORIO: EVOLUCIÓN NORMATIVA	9
2.1. Reglamento sobre Sustancias de origen Humano y PRP	10
2.2. Autoridades competentes y actividades de supervisión	12
2.3. PRP destinado a la fabricación de productos regulados por otra legislación de la Unión Europea	13
3. DONACIÓN, EVALUACIÓN Y SELECCIÓN	14
3.1. Donación	14
3.2. Evaluación y selección	15
4. OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DEL PRP Y OTRAS SoHO DE ORIGEN SANGUÍNEO	16
4.1. Definición y consideraciones generales.....	16
4.2. Equipamiento, dispositivos y marcado CE	17
4.3. Calidad microbiológica y clasificación de los sistemas como abiertos o cerrados	17
4.4. Preparado de SoHO o medicamento de terapia avanzada	19
4.5. Métodos de obtención, preparación de PRP, transporte y almacenamiento	19
4.5.1. Técnicas en tubo.....	20
4.5.2. Técnicas en bolsa de sangre periférica	22
4.5.3. Técnicas mediante aféresis	24
4.5.4. Técnica en bolsa de sangre de cordón umbilical	25
4.5.5. Comparación de los métodos de obtención y procesamiento	27
4.6. Extracción y procesamiento de suero.....	28
5. ETIQUETADO Y EMPAQUETADO	29
5.1. Principios generales del etiquetado	29
5.2. Sistemas de codificación estándar.....	30
5.3. Contenido de la etiqueta según la fase del proceso	31
5.4. Etiquetas de seguridad y estado del preparado	31
5.5. Transporte y distribución	31
5.6. Control y verificación.....	32
5.7. El etiquetado ISBT 128.....	33
5.7.1. Componentes del Etiquetado Estandarizado.....	33
5.7.2. Mecanismos de Lectura Electrónica	33
5.7.3. Importancia de la Estandarización.....	33
5.7.4. Ejemplo de etiquetado PRP (ISBT128)	34
6. ALMACENAMIENTO	34
7. CONTROLES DE CALIDAD Y LIBERACIÓN.....	36
8. DISTRIBUCIÓN-ASIGNACIÓN	37
9. TRAZABILIDAD	37
10.OBLIGACIONES DE BIOVIGILANCIA	38
10.1. Reacciones adversas y eventos adversos	38
10.2. Notificación y gestión de reacciones y eventos adversos relacionados con el PRP	39
10.3. Registro y seguimiento de resultados clínicos	40

11. REGISTRO, AUTORIZACIÓN E INSPECCIÓN DE CENTROS (ENTIDADES Y ESTABLECIMIENTOS DE SoHO) Y DE PREPARADOS DE SoHO	40
11.1. Requisitos para la autorización de entidades que realizan la obtención de SoHO para el procesamiento/ preparación de PRP	41
11.2. Requisitos para la autorización de establecimientos de PRP	42
11.3. Requisitos para la autorización de entidades que aplican PRP	44
11.4. Requisitos para la autorización de centros y entidades de SoHO que obtienen y aplican PRP de manera inmediata para uso autólogo	45
11.5. Requisitos para la autorización de preparados de PRP	46
12. APLICACIÓN EN EL SER HUMANO	49
ANEXO 1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	50
ANEXO 2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS	51
1. Determinaciones analíticas en el adulto (uso autólogo o donación alogénica)	51
2. Determinaciones analíticas en la donación de sangre de cordón umbilical	53
3. Algoritmo de actuación ante resultados positivos	53
3.1. Resultado reactivo en el cribado inicial	53
3.2. Resultados indeterminados o hallazgos incidentales	54
3.3. Sangre de cordón umbilical	54
ANEXO 3. DEFINICIONES DE LOS COMPONENTES SANGUÍNEOS PARA USO NO TRANSFUSIONAL	55
MÓDULO 1. APLICACIÓN EN OFTALMOLOGÍA	57
1. Histórico del uso de derivados hemáticos en oftalmología	58
2. Indicaciones clínicas prioritarias	59
3. Limitaciones metodológicas de la evidencia	61
4. Comparación entre derivados biológicos utilizados en oftalmología	62
5. Seguridad, contraindicaciones, trazabilidad y biovigilancia	66
6. Opciones alogénicas y otras terapias biológicas alogénicas: indicaciones, requisitos regulatorios y seguimiento clínico	67
7. Recomendaciones del consenso	70
8. Retos futuros y necesidades de investigación	71
MÓDULO 2. APLICACIÓN EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA	75
1. Aplicaciones clínicas	76
2. Contraindicaciones	84
3. Recomendaciones de las sociedades científicas	85
4. Conclusiones y retos futuros	85
MÓDULO 3. APLICACIÓN EN OTRAS ESPECIALIDADES	89
1. Resumen	89
2. Resultados de los estudios	91
3. Resultados por áreas clínicas	91
GRUPO DE EXPERTOS (por orden alfabético)	100
REFERENCIAS	101

El presente documento ha sido coordinado por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y elaborado por un grupo de trabajo integrado por profesionales de distintas especialidades médicas y quirúrgicas con experiencia en la obtención, preparación y aplicación humana de plasma rico en plaquetas (PRP) —bancos de sangre de cordón umbilical, bancos de tejidos, servicios de transfusión y unidades clínicas, entre otros—, representantes de diferentes sociedades científicas (AEBT, SETS, SEHH, SAO, SEO y SESOC) y especialistas en oftalmología, cirugía ortopédica y traumatología, dermatología, hematología y hemoterapia. Su finalidad es facilitar la transición del PRP autólogo y alogénico (1 donante-1 receptor) al marco regulatorio de las sustancias de origen humano (SoHO). La preparación de este documento responde a la entrada en vigor del *Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su administración en el ser humano y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CEⁱ* y al acuerdo adoptado entre la ONT y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en noviembre de 2024ⁱⁱ, que confirma que el PRP es una SoHO. Las dudas sobre este tipo de preparados pueden dirigirse directamente a la ONT, autoridad competente a nivel nacional en este ámbito, en innovacion.ont@sanidad.gob.es.

El documento pretende servir de referencia a los profesionales sanitarios implicados en las actividades llevadas a cabo para la preparación de PRP y otros derivados de la sangre para uso clínico no transfusional, los establecimientos y las entidades responsables y las autoridades sanitarias competentes y **estará sujeto a actualizaciones** de acuerdo a los avances científico-técnicos y normativos que se produzcan posteriormente a su publicación.

Este documento ha sido adoptado por la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el

ⁱ <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj/eng>

ⁱⁱ <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/plasma-rico-en-plaquetas-prp/#>

LISTA DE ABREVIATURAS

ACG: *American College of Gastroenterology*

ACS: Autoridad Competente de SoHO

AEBT: Asociación Española de Bancos de Tejidos

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CAT: Coordinación Autonómica de Trasplantes

CEI-SoHO: Comité de Evaluación de la Innovación en Sustancias de Origen Humano

CPD: Citrato-fosfato-dextrosa (solución anticoagulante)

EAG: Evento adverso grave

EDQM: *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*

EGF: Factor de crecimiento epidérmico (del inglés, epidermal growth factor)

ES: Establecimiento de SoHO

ES-H: Establecimiento autorizado para las actividades establecidas en la normativa vigente.

ESO: Enfermedades de la superficie ocular

NCF: Normas de Correcta Fabricación

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas (del inglés, platelet-derived growth factor)

PNSCU: Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical

PPP: Plasma pobre en plaquetas

PRF: Fibrina rica en plaquetas (del inglés, platelet-rich fibrin)

PRGF: Plasma rico en factores de crecimiento

PRP: Plasma rico en Plaquetas y compuestos derivados

PRP-AC: Plasma rico en plaquetas de alta concentración

PRP-BC: Plasma rico en plaquetas de baja concentración

RAG: Reacción adversa grave

RCT: Ensayo clínico aleatorizado (del inglés, randomized controlled trial)

SAO: Sociedad Andaluza de Oftalmología

SCU: Sangre de Cordón Umbilical

SEHH: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

SEO: Sociedad Española de Oftalmología

SESOC: Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea

SETS: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular

SoHO: Sustancias de Origen Humano

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular (del inglés, vascular endothelial growth factor)

1. INTRODUCCIÓN

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un preparado de origen humano obtenido a partir de sangre total o de sangre de cordón umbilical (SCU), mediante técnicas de separación diferencial, como la centrifugación y/o la filtración, destinadas a concentrar las plaquetas en un volumen reducido de plasma.

La Guía del Consejo de Europa sobre la Calidad y la Seguridad de los Tejidos y Células para uso Clínico (en adelante, Guía EDQM)¹ contempló los preparados sanguíneos destinados a uso no transfusional por primera vez en su 3ª edición publicada en 2017, dentro del capítulo dedicado a “otras sustancias de origen humano para aplicación clínica”. Su consideración dentro del ámbito de las sustancias de origen humano (SoHO) se mantuvo en las posteriores ediciones 4ª y 5ª de la Guía EDQM, publicadas en 2019 y 2022, respectivamente, evolucionando hacia un abordaje específico de los componentes sanguíneos para uso tópico o inyección. En 2026 se publicó la 6ª edición de la Guía EDQM de tejidos y células², que ya no incluye el capítulo dedicado a los componentes sanguíneos para uso tópico o inyección, al haber excluido de su ámbito los componentes sanguíneos sin distinguir los destinados a uso no transfusional; solo aborda el PRP de forma limitada, en relación con la sangre de cordón umbilical y como posible aplicación para restaurar la fertilidad en el ámbito de la reproducción humana asistida, sin evidencia científica suficiente. El carácter dinámico de estas guías, junto con el uso no transfusional de estos preparados y su impacto transversal en distintas especialidades y en la medicina regenerativa, no permite descartar que vuelvan a incorporarse a la Guía de tejidos y células en futuras ediciones. Por ello, en los criterios generales este documento remite a la 6ª edición² y, en los aspectos que no cubren ni la Guía EDQM de componentes sanguíneos³ ni esa edición, mantiene como referencia la 5ª edición¹. Esas directrices técnicas de la 5ª edición siguen siendo importantes para estos preparados, ya que su exclusión de la 6ª edición ha dejado un vacío técnico relevante que previsiblemente la EDQM irá subsanando en futuras ediciones o enmiendas.

De entre los preparados de SoHO de origen sanguíneo destinados a uso no transfusional, únicamente los colirios de suero, tanto autólogos como alogénicos, cuentan en la actualidad con un estándar internacional de referencia. La Guía del Consejo de Europa sobre la preparación, uso y garantía de calidad de los componentes sanguíneos³ incorpora en su 22ª edición, publicada en 2025, un capítulo dedicado a los componentes sanguíneos para uso tópico o inyección, en el que desarrolla una monografía específica para este componente. La monografía define sus propiedades, su método de preparación, los requisitos de control de calidad, las condiciones de conservación y transporte, el etiquetado y las advertencias al paciente, y sitúa su uso en el tratamiento del síndrome del ojo seco y de los defectos epiteliales persistentes. No obstante, esta incorporación a la Guía de componentes sanguíneos debe interpretarse como un marco transitorio y dinámico, orientado a armonizar criterios, mientras continúa generándose evidencia científica y experiencia regulatoria, por lo que su enfoque y ubicación podrán ser objeto de futuras revisiones o modificaciones.

Para el resto de preparados, la Guía EDQM de componentes sanguíneos (22ª ed.)³ señala de forma expresa que no ha incluido monografías específicas de preparados plaquetarios —PRP, gel de plaquetas, fibrina rica en plaquetas y colirios de lisado plaquetario— por dos motivos: su eficacia clínica sigue siendo incierta y las distintas técnicas de preparación disponibles dan lugar a productos con composición y usos potenciales diferentes. En consecuencia, y a falta de un estándar internacional aplicable, la garantía de calidad y seguridad de estos preparados descansa en la estandarización y validación del proceso por parte de la entidad que los prepare y en la autorización de cada preparado

para la indicación clínica concreta en la que vaya a utilizarse, conforme al procedimiento descrito en el apartado 11.5.

En lo que respecta a su aplicación clínica, el PRP se utiliza fundamentalmente en medicina regenerativa como una fuente autóloga concentrada de plaquetas, factores de crecimiento (p.ej. PDGF, VEGF y EGF) y citoquinas. Su finalidad es estimular la cicatrización, la angiogénesis y la reparación tisular en lesiones de tejidos blandos y duros. Se administra de forma tópica o mediante inyección en múltiples disciplinas médicas, destacando su uso en traumatología y medicina deportiva (lesiones tendinosas, ligamentosas, musculares y articulares), dermatología y cirugía plástica (heridas y úlceras cutáneas), odontología y cirugía maxilofacial, así como en oftalmología, donde se emplea principalmente en forma de colirio para el tratamiento de patologías complejas de la superficie ocular y la enfermedad de ojo seco.

La Guía EDQM de tejidos y células (5.^a ed., capítulo 33) distingue entre preparados activados — administrados en forma de gel o coágulo de fibrina tras la liberación de los factores de crecimiento — y preparados no activados, que pueden aplicarse en forma líquida, induciéndose la activación en el momento de la aplicación clínica o produciéndose de forma endógena tras su administración. Asimismo, los preparados pueden presentar diferente concentración plaquetaria y contenido leucocitario, permitiendo clasificar los preparados como ricos o pobres en leucocitos, en función del método empleado para su obtención.^{1,3}

Esta variabilidad pone de manifiesto la importancia de considerar el proceso de preparación como un elemento determinante de las características del producto final. En consecuencia, las entidades responsables de la preparación de PRP y otros preparados sanguíneos deben disponer de procesos definidos y validados, establecer las especificaciones del preparado (concentración plaquetaria, volumen, contenido celular, forma de administración) y garantizar la trazabilidad, esterilidad y viabilidad celular, mediante requisitos adecuados de envasado, etiquetado, conservación y transporte, de acuerdo con los estándares armonizados de calidad y seguridad que el Reglamento (UE) 2024/1938 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de junio de 2024, sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su administración en el ser humano y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE (en adelante, Reglamento SoHO) establece para los Estados miembros.

Los preparados de PRP han experimentado una evolución normativa significativa desde 2013, año en el que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los consideró medicamentos a efectos de control y supervisión cuando su preparación implicaba procesos con impacto potencial en la calidad y seguridad del preparado.ⁱⁱⁱ Desde entonces, su uso se ha extendido en distintos ámbitos clínicos, sin que existiera un marco armonizado que contemplara todas las modalidades de preparación. Con la entrada en vigor del Reglamento SoHO, el PRP pasa a ser reconocido como una SoHO y, por tanto, a estar sujeto a los requisitos específicos de calidad, seguridad y eficacia contemplados en el mencionado Reglamento. Esta transición normativa ha puesto de manifiesto la falta de criterios homogéneos, evidencia científica y guías técnicas vinculantes, así como

ⁱⁱⁱ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Resolución sobre el uso de plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados. Mayo de 2013. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>

lagunas en la supervisión de las actividades relacionadas con el PRP, lo que hace necesario clarificar su regulación y armonizar su preparación y uso clínico en todo el territorio nacional.

El objetivo del presente documento es revisar y armonizar las diferentes modalidades de preparación de PRP y otros derivados hemáticos para uso no transfusional actualmente utilizados en España, asegurando su adecuación al nuevo marco normativo establecido por el Reglamento SoHO y a las directrices técnicas europeas. En particular, el documento aborda los principales aspectos relacionados con su uso en oftalmología y en otras especialidades (p.ej. cirugía ortopédica y traumatología, dermatología, odontología, cirugía maxilofacial, ginecología) incluyendo su clasificación conceptual, los métodos de preparación, las indicaciones clínicas, las limitaciones metodológicas de la evidencia disponible y los aspectos regulatorios asociados a su utilización. Asimismo, pretende ofrecer una visión integradora que facilite la interpretación de la evidencia científica actual, promoviendo un uso seguro, responsable y basado en la mejor evidencia disponible en la práctica clínica. Además, conforme al Reglamento SoHO, todo preparado de PRP debe contar con autorización para la indicación clínica concreta en la que vaya a utilizarse, conforme al procedimiento descrito en el apartado 11.5, sin que la existencia de un estándar internacional de referencia —del que en la actualidad solo disponen los colirios de suero, autólogos y alogénicos— exima de dicha autorización. Finalmente, el documento busca favorecer la innovación y el desarrollo de nuevas formas de preparación dentro del ámbito del Reglamento SoHO, garantizando en todo momento los más altos estándares de calidad y seguridad para la protección de la salud humana.

A efectos de delimitar su alcance, este documento se refiere a los preparados de SoHO de origen sanguíneo destinados a uso no transfusional: el PRP y sus variantes según el contenido leucocitario y la concentración plaquetaria, la fibrina rica en plaquetas (PRF), el plasma pobre en plaquetas (PPP), el suero autólogo y los colirios de suero y de plasma. Las definiciones de cada uno de estos preparados se recogen en el Anexo 3. Quedan fuera de su alcance los componentes sanguíneos destinados a uso transfusional y aquellos preparados que, por el grado de manipulación al que se someten, tengan la consideración de medicamento.

Este documento tiene carácter orientativo. Recoge el marco normativo aplicable y las directrices técnicas de referencia con el fin de facilitar la transición de los preparados de PRP y otros preparados de SoHO de origen sanguíneo desde el marco anterior al establecido por el Reglamento SoHO. En ningún caso sustituye a la normativa de desarrollo del Reglamento SoHO que se adopte en España, ni a las Guías EDQM de componentes sanguíneos³ y de tejidos y células^{1,2}, que constituyen la referencia técnica de todo el documento y prevalecerán en caso de discrepancia. Las remisiones a la normativa nacional se entienden hechas a la vigente en cada momento, y el documento se actualizará cuando se apruebe dicha normativa de desarrollo.

2. MARCO REGULATORIO: EVOLUCIÓN NORMATIVA

En mayo de 2013, la AEMPS publicó una resolución por la que estableció que el plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados de uso terapéutico no sustitutivo debían ser considerados “medicamentos de uso humano”, de acuerdo con la definición de medicamento recogida en la normativa vigente. **Error! Argumento de modificador desconocido..** No obstante, dado que esta normativa aplicaba únicamente a los medicamentos de uso humano producidos industrialmente, la AEMPS consideró que podían excluirse de la misma los procedimientos en los que se utilizaba plasma autólogo, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 5 **de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo** y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano.

Con esta base legal y regulatoria, los productos basados en plasma autólogo se clasificaron en la categoría particular de “medicamentos de uso humano para cubrir necesidades especiales”. Con ello, la AEMPS reconocía que los medicamentos que utilizaban plasma autólogo no eran susceptibles de ser producidos industrialmente y, en consecuencia, podían acogerse al Artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, siempre que se cumplieran ciertas medidas, como su elaboración en sistemas cerrados en equipos con marcado CE o en establecimientos sanitarios bajo normas de correcta fabricación (NCF). De esta manera, el PRP se podía prescribir para su uso en pacientes bajo la responsabilidad directa de un profesional sanitario.

Si bien esta resolución aclaró el marco regulatorio para el plasma autólogo y sus derivados, este no era el caso de los preparados alogénicos. En un documento de preguntas y respuestas, la AEMPS señaló que el uso terapéutico no sustitutivo de cualquier otro producto a base de plasma no autólogo recibiría el tratamiento de medicamento biológico susceptible de producción industrial y su autorización estaría regulada por el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por la que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, por lo que estaban sujetos a la normativa de medicamentos de fabricación industrial. Esta respuesta condicionó en España el acceso a productos medicinales de origen alogénico en pacientes con necesidades no cubiertas, como pacientes pediátricos o ancianos, aquellos con plaquetas alteradas o en pacientes en tratamientos crónicos.

En 2022, la Subcomisión de Seguimiento del Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical (PNSCU) elevó a la AEMPS una propuesta de revisión de la normativa sobre los derivados del plasma, con el fin de equiparar el uso del plasma alogénico (y sus fracciones, componentes o derivados, incluido el PRP) al del autólogo, siguiendo el ejemplo de otros países europeos. En sucesivas reuniones mantenidas entre el grupo de trabajo del PNSCU y la AEMPS, se analizó la posibilidad de utilizar PRP alogénico con fines terapéuticos no sustitutivos, especialmente en enfermedades de la superficie ocular y se expuso, no sólo la necesidad clínica identificada por los solicitantes, sino también las limitaciones del PRP autólogo en determinados pacientes, motivando la propuesta de que el PRP alogénico pudiera ser utilizado de forma análoga. La AEMPS revisó la evidencia aportada, la justificación médica, los riesgos asociados y los diferentes marcos regulatorios posibles, para finalmente detallar las condiciones para permitir de forma temporal y re-evaluable el uso del PRP alogénico en un contexto controlado y limitado.

Tal y como se recoge en el INFORME 04_2023_ONT_PRP Alogénico - FV-19-01-024, la AEMPS no consideró indicado incluir el PRP alogénico en el marco que regulaba el PRP autólogo (INFORME/V1/23052013) al considerar que no estaba demostrada una necesidad médica no cubierta

para la indicación propuesta, las enfermedades de la superficie ocular (ESO), y que persistían dudas sobre su eficacia y seguridad. Sin embargo, planteó una alternativa temporal: permitir su uso solo en situaciones especiales, con PRP de un único donante, bajo la responsabilidad de los bancos de sangre o de tejidos autorizados, con prescripción restringida y seguimiento clínico obligatorio para re-evaluar, tras un año, su necesidad y los resultados clínicos.

Como la propia AEMPS señaló, “el principal problema que se plantea en este momento para el uso del PRP alogénico propuesto por los solicitantes es el marco regulatorio aplicable”. Esta falta de encaje normativo dejó al descubierto una serie de preocupaciones regulatorias clave —trazabilidad y control del donante, validación de los métodos de preparación, ausencia de criterios homogéneos de liberación, limitaciones en la supervisión y en la notificación de incidentes, así como la necesidad de restringir indicaciones y no permitir mezclas de donantes— que no podían resolverse plenamente sin un marco específico que garantizara la calidad y seguridad del PRP alogénico.

Precisamente, el Reglamento SoHO viene a proporcionar ese marco normativo único, estableciendo obligaciones armonizadas para las entidades y establecimientos SoHO y ofreciendo los mecanismos necesarios para abordar de forma proporcionada y segura todas estas cuestiones.

2.1. Reglamento sobre Sustancias de origen Humano y PRP

Desde la entrada en vigor del Reglamento SoHO, que será de aplicación completa en agosto de 2027, el PRP y otros derivados sanguíneos tienen la consideración regulatoria de SoHO. Por este motivo, es preciso aplicar a las actividades relacionadas requisitos fundamentales para la protección de donantes y receptores (incluyendo un consentimiento informado específico para ambos) contemplados en el Reglamento SoHO, así como cumplir con sus directrices en aspectos relativos al registro, autorización e inspección de las entidades que participan en estas actividades, la codificación, la trazabilidad, la biovigilancia y la autorización de preparados de PRP para cada indicación clínica, incluidos los casos en que se modifique su preparación o su indicación.

A diferencia de las Directivas que deroga, el Reglamento SoHO no contiene directrices técnicas, pero toma como referencia determinadas guías internacionales, en particular, las Guías EDQM^{1,2,3} y las directrices del *Centro Europeo para el Control de las Enfermedades (ECDC, por sus siglas in inglés)*.^{iv} No obstante, el Reglamento SoHO permite a los Estados miembros la adopción de otras guías, siempre que estas se consideren equivalentes a las guías internacionales antes mencionadas. Tanto el Reglamento SoHO como la *Guía EDQM establecen* como principio ético fundamental el carácter voluntario y no remunerado de la donación de SoHO y, por ende, de la donación de sangre para la elaboración de preparados de PRP.

Asimismo, el Reglamento SoHO introduce un elemento interpretativo de especial relevancia en relación con determinados preparados autólogos —potencialmente aplicable al PRP— al prever, en sus considerandos 15 y 30, que determinadas manipulaciones realizadas en el contexto de un mismo acto quirúrgico pueden quedar fuera del concepto de “procesamiento” y, en consecuencia, del ámbito de aplicación completo del Reglamento. En particular, el considerando 15 establece que la preparación de SoHO durante y para su aplicación en el mismo procedimiento quirúrgico, sin retirada del campo quirúrgico, no debe considerarse procesamiento, mientras que el considerando 30 añade que, en determinados contextos autólogos realizados mediante sistemas cerrados con marcado CE y finalidad

^{iv} <https://www.ecdc.europa.eu/en>

específica, estas actividades pueden asimilarse a dicha situación y, por tanto, no quedar sujetas al Reglamento cuando no exista procesamiento ni almacenamiento. Este encaje resulta particularmente relevante para modalidades de PRP de uso inmediato en sistemas cerrados. No obstante, el alcance preciso de esta exclusión —incluyendo sus límites técnicos y regulatorios— está siendo actualmente objeto de análisis en el Grupo de Trabajo de Cuestiones Regulatorias de la Junta de Coordinación de SoHO, donde se está elaborando un *documento de reflexión* específico con el objetivo de clarificar su interpretación y garantizar una aplicación armonizada por los Estados miembros.

Otro aspecto particularmente controvertido en el caso del PRP es la limitada evidencia científica disponible sobre su eficacia y seguridad en determinadas indicaciones, especialmente en el ámbito cosmético. En este sentido, conviene recordar que la definición de preparado de SoHO en el Reglamento exige la existencia de una indicación clínica específica, lo que, en principio, excluiría aquellas aplicaciones que no respondan a una finalidad médica claramente definida. Esta cuestión plantea importantes implicaciones regulatorias, al situar determinadas prácticas fuera del concepto de preparado de SoHO y, por tanto, fuera del marco de autorización previsto en el Reglamento. Con el objetivo de analizar este vacío y proponer criterios adecuados de supervisión para este tipo de preparados, actualmente también se está trabajando en el seno del Grupo de Trabajo de Preparados de SoHO de la Junta de Coordinación de SoHO, para un enfoque armonizado y proporcionado que tenga en cuenta tanto la protección de los pacientes como la realidad clínica y práctica de estos preparados. En todo caso, el Reglamento SoHO no ampara el uso cosmético de SoHO alogénicas, que queda fuera del concepto de preparado de SoHO al no responder a una indicación clínica.

En noviembre de 2024, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) promovió un acuerdo con la AEMPS para incorporar el PRP al ámbito del Reglamento SoHO, atendiendo a su origen humano y uso clínico y en línea con lo establecido en el Reglamento SoHOⁱ. Una vez alcanzado dicho consenso, **la ONT impulsó la reactivación del Grupo de Trabajo de PRP del PNSCU. Para ello, incorporó profesionales de todos los ámbitos que participan en todas las actividades que se extienden desde la donación y la obtención hasta el procesamiento y la aplicación humana de estos preparados de SoHO, así como profesionales de sectores relacionados (p.ej. Evaluación de Tecnologías Sanitarias), con el objetivo de elaborar un documento de consenso para actualizar el marco normativo y alinearlo con las directrices técnicas que constituyen el referente para el cumplimiento de los estándares de calidad y seguridad establecidos en el Reglamento SoHO, proporcionar seguridad jurídica a profesionales y entidades de SoHO y garantizar el suministro durante el período de transición entre marcos regulatorios.**

Hasta la fecha de aplicación completa del Reglamento SoHO y la entrada en vigor de la normativa que complementa el mencionado Reglamento, es preciso articular las garantías necesarias de este preparado de SoHO mediante la normativa existente en España al efecto, el Real Decreto-Ley 9/2014 de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos^v. Debe precisarse que esta norma no regula específicamente el PRP. Al igual que se ha hecho con otros preparados de SoHO, como la microbiota fecal, mientras el Reglamento SoHO no sea de aplicación completa los requisitos de autorización de centros, entidades y establecimientos tomarán como referencia el Real Decreto-ley 9/2014 y el Real Decreto 1277/2003. Se trata de un criterio acordado en

^v <https://www.boe.es/eli/es/rdl/2014/07/04/9/con>

el marco de este documento de consenso, y no de una previsión normativa expresa, que se mantendrá en tanto la normativa nacional no se adecúe al Reglamento SoHO.

2.2. Autoridades competentes y actividades de supervisión

La verificación del cumplimiento del Reglamento SoHO a través de actividades de supervisión en materia de SoHO reviste una importancia fundamental para garantizar que los objetivos previstos en el Reglamento se alcancen efectivamente en toda la Unión Europea (UE), respetando al mismo tiempo los requisitos internos de organización sanitaria establecidos en la legislación nacional de cada Estado miembro. Dichas actividades de supervisión tienen por objeto garantizar que las entidades de SoHO cumplen con las disposiciones del Reglamento SoHO y que los preparados de SoHO cumplen con los requisitos para su autorización por parte de las autoridades competentes en materia de SoHO (ACS).

En el cumplimiento de las actividades de supervisión, la ONT como ACS a nivel nacional en el ámbito del PRP y otros derivados hemáticos para uso no transfusional, así como las ACS que se designen por parte de las Comunidades Autónomas (CCAA), deben actuar de manera independiente e imparcial. Es importante que sus funciones de supervisión estén separadas y sean independientes de las actividades de SoHO y de cualquier entidad SoHO o influencia externa, que estén adecuadamente equipadas y dotadas de los recursos humanos necesarios, que ofrezcan garantías de profesionalidad y transparencia, y que siempre prioricen la transparencia sobre la confidencialidad en sus actuaciones ante infracciones que afecten a la protección del donante o el receptor. No obstante, deben protegerse los derechos profesionales y legales, garantizando la confidencialidad de la información proporcionada en el transcurso de las inspecciones y de otras actividades de supervisión.

Cuando se detecte un riesgo grave para la salud humana que lleve a las ACS a adoptar medidas, estas deben dar prioridad a la transparencia sobre la confidencialidad. Debe considerarse que circunstancias como la detección de una entidad que ofrezca servicios al público sin el registro exigido y sin cumplir las normas de protección de los receptores de SoHO (p.ej. en cuanto a la realización de pruebas de enfermedades infecciosas), plantean un riesgo grave para la salud humana y dicha información debe ponerse a disposición del público.

Por último, las ACS deben mantener canales de comunicación y cooperación con las autoridades competentes de otros marcos regulatorios que puedan verse implicados en el desarrollo de productos innovadores basados en SoHO.

Hasta la plena aplicación del Reglamento SoHO, las autoridades competentes y las actividades de autorización, inspección y control de las entidades que realizan actividades con PRP serán las establecidas en el Real Decreto-Ley 9/2014 y en el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, en los términos que se desarrollan en el capítulo 11.

2.3. PRP destinado a la fabricación de productos regulados por otra legislación de la Unión Europea

El *Reglamento SoHO* define una **SoHO** como “cualquier sustancia obtenida del cuerpo humano, tanto **si contiene células como si no**, e independientemente de que dichas **células estén vivas o no**, incluidos los **preparados de SoHO** resultantes del procesamiento de dicha sustancia”.

A su vez, el **preparado de SoHO** se define como “un tipo de SoHO que ha sido sometido a **procesamiento** y, en su caso, a otra u otras **actividades** en materia de SoHO que tienen un impacto directo en su **calidad, seguridad y eficacia**, tiene una **indicación clínica específica** y está destinado a su **aplicación en el ser humano** en un receptor de SoHO o está destinado a su **distribución**”.

Es necesario tener en cuenta que el *Reglamento SoHO* define **procesamiento** como “toda operación incluida en la **manipulación** de SoHO, incluidos, **sin carácter exhaustivo**, el lavado, el moldeo, la separación, la descontaminación, la esterilización, la preservación y el envasado, excepto la manipulación preparatoria de SoHO para su aplicación inmediata en el ser humano durante una intervención quirúrgica, sin retirar la SoHO del campo quirúrgico antes de su aplicación”.

Por otra parte, en el *Reglamento SoHO* quedan definidas como actividades en materia de SoHO aquellas que tienen un impacto en la calidad, la seguridad y la efectividad de las SoHO, en particular:

- ✓ Registro de donantes de SoHO
- ✓ Revisión del historial y el examen médico de los donantes de SoHO
- ✓ Realización de pruebas complementarias a los donantes de SoHO
- ✓ Obtención
- ✓ Procesamiento
- ✓ Control de calidad
- ✓ Almacenamiento
- ✓ Liberación
- ✓ Distribución
- ✓ Importación
- ✓ Exportación
- ✓ Aplicación en el ser humano
- ✓ Registro de los resultados clínicos

Teniendo en cuenta la **consideración del PRP como preparado de SoHO**, las actividades anteriormente mencionadas deben seguir las medidas dispuestas en el *Reglamento SoHO*, que establece **altos niveles de calidad y seguridad, así como la necesidad de demostración de efectividad**, para todas las SoHO destinadas a su aplicación en el ser humano.

Por último, debe señalarse que, en determinados desarrollos futuros, el procesamiento o la preparación de SoHO puede implicar una modificación sustancial de sus características biológicas o funcionales, lo que podría conllevar su encaje en otros marcos regulatorios, como el de los medicamentos, productos sanitarios o medicamentos de terapia avanzada. No obstante, incluso en estos supuestos, el *Reglamento SoHO* continúa siendo aplicable a las actividades iniciales vinculadas a las SoHO, en particular, a la donación, obtención, evaluación del donante y liberación en el uso alogénico, o a la evaluación y la obtención en el supuesto del uso autólogo, de conformidad con lo previsto en su artículo 2, apartados 6 y 7, respectivamente. En este contexto, resulta esencial que las autoridades competentes garanticen la coherencia entre los distintos marcos regulatorios aplicables, evitando solapamientos o lagunas regulatorias y asegurando un enfoque coordinado que preserve los estándares de calidad y seguridad, así como la protección de donantes y receptores.

3. DONACIÓN, EVALUACIÓN Y SELECCIÓN

3.1. Donación

De acuerdo con la legislación vigente, la donación de cualquier SoHO debe ser un **acto voluntario y no remunerado**, lo que contribuye a la calidad y la seguridad de la sustancia donada y, por tanto, a la protección de la salud humana, y a respetar la dignidad de la persona donante. No obstante lo anterior, la donación de sangre para la preparación de PRP no debe ser, en ningún caso, gravosa para el donante vivo.

A efectos de este documento, el término donación se reserva para el uso alogénico y la expresión «obtención para uso autólogo» se emplea cuando la sangre procede del propio paciente para uso autólogo. En ambos casos, la recogida de la sangre constituye la actividad de obtención definida en el Reglamento SoHO. Para la donación de sangre para la elaboración de PRP, es obligatorio obtener previamente un consentimiento informado específico. Para ello, los potenciales donantes deben recibir información por escrito y en lenguaje comprensible sobre el proceso de donación, el destino final del PRP donado, las consecuencias y los riesgos de la donación, la naturaleza de los estudios que forman parte de su evaluación como donante y la posibilidad de revocar este consentimiento, así como sus límites. En el documento de consentimiento informado debe constar, como mínimo, información sobre el proceso de selección, las pruebas a realizar cuyos resultados pueden ser relevantes para la salud del donante, la posibilidad de efectuar múltiples donaciones, la incorporación de datos en el correspondiente registro y la posibilidad de que se tenga que contactar con el donante de forma no programada de producirse algún evento o reacción adversa. En el uso autólogo, la persona de la que se obtiene la sangre otorgará igualmente un consentimiento informado específico, que incluirá la información sobre las determinaciones analíticas que se le vayan a realizar y sobre la comunicación de sus resultados, conforme al Reglamento SoHO.

Por otra parte, cuando una entidad pretenda desarrollar cualquier actividad de promoción o publicidad dirigida a fomentar la donación de sangre para la elaboración de PRP destinado a uso alogénico, esta deberá realizarse siempre de forma general y no podrá orientarse a la obtención de un beneficio para personas concretas. Asimismo, deberá poner de manifiesto el carácter voluntario, altruista y desinteresado de la donación. Tal y como se establece en el Real Decreto-Ley 9/2014 para los tejidos y las células humanas, las actividades promocionales y publicitarias, requerirán la autorización previa de la ACS de la correspondiente Comunidad Autónoma. De acuerdo con el procedimiento acordado en la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CI-CISNS) para células y tejidos humanos, la ACS solicitará informe a la ONT sobre la pretendida actividad de promoción o publicidad. La realización y/o persistencia de publicidad o promoción falsa, engañosa o tendenciosa será incompatible con la autorización de actividades de obtención, preservación, procesamiento, distribución o aplicación de PRP, tanto para uso alogénico como autólogo, en España por parte de la entidad SoHO que haya emitido dicha publicidad o tenga relaciones contractuales con la institución que haya emitido la publicidad.

3.2. Evaluación y selección

El proceso de reclutamiento de donantes influye en su selección y seguridad. Existen distintos tipos de donantes según su relación con el receptor: parientes consanguíneos, individuos con contacto íntimo con el paciente (pareja y otros convivientes) o voluntarios sanos sin relación con el receptor.

El estudio y la selección de los potenciales donantes deberán realizarse en una entidad SoHO registrada y autorizada como centro de obtención y asociada al establecimiento SoHO que prepare el PRP, cuando sea de aplicación. Esta actividad ha de realizarse siguiendo las recomendaciones de un equipo multidisciplinar que incluya especialistas en distintas áreas, desde una consulta que centralice el PRP. Las entidades de SoHO deben contar con políticas y procedimientos de selección de donantes para mitigar el riesgo de transmisión de enfermedades del donante al receptor. Los procedimientos de selección deben revisarse y actualizarse regularmente. Cuando la obtención, la preparación y la aplicación se realicen en la misma entidad y no medie almacenamiento, no existe establecimiento de SoHO, pero sí se requiere la autorización del preparado de SoHO, que incluirá la especificación de los parámetros de control de calidad que deben verificarse durante el procesamiento.

La evaluación del donante comprende, como mínimo, la revisión de la historia clínica, un cuestionario de selección, una entrevista personal realizada por un profesional sanitario cualificado, una exploración física y las determinaciones analíticas previstas en el Anexo 2. Los criterios de inclusión y exclusión aplicables a los donantes de sangre para la elaboración de preparados de PRP se recogen en el Anexo 1. En la donación alogénica repetida, la reevaluación del donante se realizará con la periodicidad que establezca el procedimiento normalizado de trabajo de la entidad y, en todo caso, antes de cada obtención mediante el cuestionario específico previo a la donación. La entidad registrará a los donantes que donen de forma repetida para verificar que la frecuencia de donación no supera la considerada segura en las directrices técnicas y hará un seguimiento de los indicadores de salud pertinentes, conforme al artículo 53, apartado 1, letra i), y apartado 3, del Reglamento SoHO.

Adicionalmente, se debe utilizar un segundo cuestionario específico antes de cada donación para valorar cualquier afección surgida o evidenciada y de la que se tenga constancia entre la selección del donante y el momento de la obtención, conforme a los criterios de exclusión del Anexo 1. La ONT elaborará un procedimiento específico que incluya un cuestionario estandarizado para la selección y la reevaluación del donante.

La evaluación del donante de SoHO para la preparación de PRP tiene como objetivo identificar un donante óptimo para la aplicación terapéutica propuesta, garantizando a la vez la protección de donante y receptor. En el caso del PRP para uso autólogo, la evaluación persigue además identificar una patología desconocida susceptible de tratamiento con anterioridad a la obtención.

Conforme al enfoque de la Guía EDQM de tejidos y células (6.ª ed., apartado 6.3)², los criterios de exclusión para uso autólogo recogidos en el Anexo 1 tienen carácter orientativo y no constituyen contraindicaciones absolutas; el médico responsable podrá indicar la obtención cuando justifique de forma documentada una relación beneficio-riesgo favorable para el propio paciente, dejando constancia en la historia clínica. En la donación para uso alogénico, por el contrario, dichos criterios son de aplicación obligatoria.

Si tras la evaluación clínica inicial no se identifican contraindicaciones, se obtendrán muestras de sangre para los análisis de laboratorio. Las pruebas analíticas exigibles en el contexto alogénico y en el autólogo se detallan en el Anexo 2, que distingue las determinaciones en el adulto —comunes al uso

autólogo y a la donación para uso alogénico— y las correspondientes a la SCU. Estas determinaciones se deben actualizar de forma regular de acuerdo con el conocimiento sobre factores de riesgo para la transmisión de enfermedades y siempre atendiendo a las recomendaciones del ECDC

4. OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DEL PRP Y OTRAS SoHO DE ORIGEN SANGUÍNEO

4.1. Definición y consideraciones generales

El PRP **para uso no transfusional** es un preparado de SoHO obtenido a partir de sangre total (ST) o de SCU, mediante extracción por punción venosa o procedimientos de aféresis. Mediante técnicas de centrifugación y selección diferencial, las plaquetas se separan de los hematíes y leucocitos y se concentran en un volumen reducido de plasma. La utilidad de este preparado se fundamenta en su elevado contenido en factores de crecimiento y citoquinas, que pueden contribuir a la reparación y regeneración de los tejidos cuando se aplican localmente.

El término PRP se utiliza indistintamente para referirse a preparados con diferente concentración de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y proteínas plasmáticas. **No existe actualmente una definición clara de este preparado** o de sus diferentes variedades en las Guías EDQM sobre la Sangre³ o sobre los Tejidos y Células¹. Sería adecuado proponer una definición que incluya -al menos- la concentración mínima de plaquetas que debería contener para ser definido como tal. Ante la ausencia de tal definición, en este documento el término PRP se utiliza para referirse a un preparado:

- Con una concentración de plaquetas superior a la basal del donante (uso alogénico) o el paciente (uso autólogo).
- Con una concentración baja de hematíes y un contenido leucocitario definido y declarado, que permita clasificar el preparado como rico o pobre en leucocitos en función del método de obtención.
- Elaborado utilizando un proceso estandarizado que permita obtener de forma sistemática preparados de características similares.
- Obtenido mediante un proceso que asegura la esterilidad y la eficacia del preparado en el momento del uso terapéutico.
- Para una determinada indicación terapéutica.

En la especificación del preparado, se recomienda expresar la concentración plaquetaria, tanto en valor absoluto ($\times 10^9/L$) como en forma de factor de multiplicación respecto al recuento basal del donante o paciente (p. ej. $2\times$ o $3\times$), dado que el valor absoluto alcanzado depende directamente del recuento de partida.

En el **Anexo 3** se proponen criterios para definir las diferentes SoHO de origen sanguíneo para uso no transfusional. Es importante anticipar que el **suero**, también una SoHO de origen sanguíneo de amplio uso principalmente en oftalmología, será tratado en el módulo dedicado al uso en oftalmología.

Para que un preparado pueda denominarse PRP, el establecimiento debe haber validado su proceso de preparación demostrando que produce de forma sistemática una concentración de plaquetas superior a la basal del donante o el paciente. La concentración plaquetaria final del preparado es el parámetro esencial de esa validación; las especificaciones del fabricante del sistema empleado

constituyen el punto de partida, pero no eximen de validar el proceso en el propio centro. La validación deberá repetirse de forma periódica, con la frecuencia que se defina en el procedimiento normalizado de trabajo, y siempre que se produzca un cambio sustancial en el equipamiento, los fungibles o el procedimiento. Una vez validado el proceso, se mantendrá un control de calidad periódico sobre una fracción representativa de los preparados, sin que resulte exigible la determinación individual en cada preparado. Los SoHO de origen sanguíneo que no cumplan estas condiciones no deberían denominarse PRP, pudiendo definirse únicamente como plasma, sin los sufijos rico en plaquetas o pobre en plaquetas.

Este documento incluye criterios para los preparados de SoHO de origen sanguíneo para **uso alogénico y autólogo**.

4.2. Equipamiento, dispositivos y marcado CE

Todos los fungibles y equipamiento para la elaboración de preparados de SoHO deben disponer de marcado CE conforme al Reglamento (UE) 2017/745²⁰³ **para uso clínico**. No deben utilizarse fungibles o equipos para uso diagnóstico, aunque tengan marcado CE para este propósito.

Los sistemas de bolsa, aféresis y SCU que vamos a describir, utilizan equipamiento con **CE para uso transfusional**, lo que constituye una garantía de calidad y seguridad. Los procedimientos en tubo deben disponer de fungibles y equipamiento con marcado CE clínico conforme al Reglamento (UE) 2017/745. No se permite el uso de tubos con marcado CE para uso diagnóstico para la elaboración de preparados de SoHO.

4.3. Calidad microbiológica y clasificación de los sistemas como abiertos o cerrados

Los procedimientos de obtención y procesamiento deberán estar diseñados y ejecutados de manera que se garantice la calidad microbiológica del preparado de SoHO en el momento de su aplicación al paciente. El riesgo de contaminación bacteriana/fúngica existe durante todas las etapas del proceso, desde la obtención hasta la aplicación terapéutica final.

De acuerdo a EudraLex⁵, un sistema cerrado se define como:

*“Un sistema de procesamiento diseñado y operado de manera que se evite la exposición del producto o del material al ambiente de la sala. Pueden introducirse materiales en un **sistema cerrado**, siempre que dicha incorporación se realice de forma que se evite la exposición del producto al ambiente de la sala (p.ej. mediante conectores estériles o sistemas de soldadura o fusión).”*

Asimismo, la Guía EDQM de Tejidos y Células, define un sistema cerrado como:

“Un sistema que emplea una barrera física que separa completamente el ambiente interno del ambiente externo y que permite el contacto entre ambos únicamente mediante medidas irreversibles.”¹

Por tanto, a efectos de este documento, podrá considerarse sistema cerrado aquel que, durante todo el proceso, desde la obtención de la sangre hasta la aplicación final al paciente, mantiene una barrera física sin exposición del preparado de SoHO al ambiente, mediante conexiones estériles, sistemas de soldadura u otros sistemas de transferencia específicamente validados.

Por el contrario, deberá considerarse sistema abierto cualquier manipulación que suponga la exposición del preparado de SoHO, incluida la carga manual de anticoagulante, la apertura de tubos, el pipeteado al aire o el trasvase no estéril. La adición de anticoagulantes o activadores plaquetarios (soluciones de calcio, trombina o similares), de suero fisiológico o de cualquier otra solución con anterioridad a la aplicación constituye igualmente una exposición al ambiente y convierte el procedimiento en abierto, salvo que se realice mediante conector estéril o a través de un filtro de 0,2 µm. En procedimientos abiertos, el procesamiento deberá realizarse en condiciones ambientales controladas adecuadas, mediante técnica aséptica validada, preferentemente en cabina de flujo laminar ubicada en área limpia cualificada. La cabina no convierte el procedimiento en cerrado salvo que se realicen controles microbiológicos y estos resulten negativos antes de la aplicación del preparado. Los preparados obtenidos en sistemas abiertos solo podrán transportarse o almacenarse cuando el procesamiento se haya realizado en cabina de flujo laminar ubicada en área limpia cualificada y el control microbiológico del preparado final sea negativo antes de su liberación; en caso contrario, al no poder garantizarse su calidad microbiológica, deberán aplicarse de forma inmediata, sin transporte fuera del recinto sanitario ni almacenamiento.

De forma resumida, se podrá permitir el almacenamiento de los preparados de SoHO cuando:

- Se utilicen sistemas integrados desde la extracción de sangre hasta el alicuotado y almacenamiento final que aseguren que todo el proceso es un *sistema cerrado*. Por ejemplo, utilizando sistemas de extracción en bolsa o aféresis, conectores estériles de tubulares y/o filtros de bacterias de <2 micras para la inyección de coagulantes o suero fisiológico. Si el sistema se considera cerrado, no precisa controles microbiológicos adicionales.
- El procesamiento -incluso de suero extraído en tubos o en sistemas abiertos- se realiza en campana de flujo laminar mediante técnica aséptica validada, siempre que se realicen controles microbiológicos del preparado final, siendo el resultado de estos negativos antes de la entrega del preparado.

El control microbiológico del preparado final, conforme a las directrices técnicas de las Guías EDQM de componentes sanguíneos³ y de tejidos y células (6.ª ed., capítulo 12)², es siempre exigible cuando el preparado se almacena después de un procesamiento en sistema abierto; en ese caso, el resultado negativo del control es condición previa a su liberación. En los procedimientos realizados en sistema abierto con aplicación inmediata, el control microbiológico se establecerá mediante una validación inicial del proceso sobre una serie consecutiva de preparados y, una vez validado, mediante la verificación de una fracción aleatoria de los preparados, con la periodicidad que se defina en el procedimiento normalizado de trabajo. Cuando el control se valore a posteriori y resulte positivo, se activará el procedimiento previsto en el capítulo de obligaciones de biovigilancia, informando al médico responsable y al paciente. En los procedimientos realizados en sistema cerrado no se requieren controles microbiológicos sistemáticos, pero se puede realizar si el preparado se va a almacenar antes de su distribución.

Es importante destacar que los conceptos **sistema cerrado y marcado CE son conceptos independientes**: un kit comercial puede tener marcado CE para uso clínico, pero no cumplir los requisitos de sistema cerrado, y viceversa. Ambos requisitos deben evaluarse por separado. Este documento no recoge ni avala dispositivos, kits o sistemas comerciales concretos; toda referencia a productos sanitarios se realiza de forma genérica, correspondiendo a cada entidad o establecimiento

de SoHO verificar, para el dispositivo que utilice, tanto el marcado CE conforme al Reglamento (UE) 2017/745 como su condición de sistema abierto o cerrado conforme a los criterios de este apartado.

Se debe evitar utilizar términos como *sistema parcialmente cerrado* o *técnica cerrada con exposición ambiental* mínima, que son términos confusos y sin reconocimiento en las Guías EDQM. Un proceso o sistema que no cumpla la totalidad de los requisitos previamente descritos para ser considerado un *sistema cerrado* deberá definirse como un *sistema abierto*.

Existe una herramienta muy útil para autoevaluar el riesgo de contaminación bacteriana de los procesos: **MiRCA** (Microbiological Risk of Contamination Assessment). <https://soho-guides.edqm.eu>

4.4. Preparado de SoHO o medicamento de terapia avanzada

Es importante aclarar que los preparados de SoHO a los que se refiere este documento resultan de un procesamiento que no **implica una manipulación sustancial** de acuerdo a lo establecido en Reglamento (EC) No 1394/2007 sobre terapias avanzadas⁶ y con los criterios recogidos en la Guía EDQM¹. En lo que aplica a los preparados de SoHO de origen sanguíneo, ninguna de las siguientes se consideran manipulaciones sustanciales:

- Corte, triturado, molido
- Conformado, moldeo
- Separación, centrifugación, filtración
- Concentración, purificación
- Liofilización, criopreservación, vitrificación
- Irradiación, esterilización terminal
- Adición de conservantes / antibióticos en baja dosis (se acepta la dilución con suero fisiológico, la adición de soluciones anticoagulantes (citrato o similares) o procoagulantes (soluciones de calcio, trombina o similar).

Las SoHO que han sido sometidas a procedimientos que no entren en estas categorías podrían ser considerados medicamentos de terapias avanzadas (ATMP, por sus siglas en inglés) y no preparados de SoHO, aplicando el reglamento específico para estos medicamentos, salvo en lo relativo a las actividades de SoHO, para las cuales siempre se aplica el Reglamento SoHO.

4.5. Métodos de obtención, preparación de PRP, transporte y almacenamiento

Existen diferentes métodos de obtención y preparación de PRP y otros preparados de SoHO de origen sanguíneo para uso no transfusional. Para cada modalidad se describen los diferentes pasos del proceso. Para PRP alogénico, las modalidades habituales son la bolsa de sangre periférica, la aféresis y la SCU, sin perjuicio de lo previsto para la modalidad en tubo en el apartado 4.5.1 (ver Capítulo 3 para criterios de selección de donante alogénico, cribado y consentimiento).

4.5.1. Técnicas en tubo

Obtención: Se realiza mediante punción venosa periférica, recogiendo la sangre en uno o varios tubos de 5-10 mL, que contienen generalmente citrato como anticoagulante. La técnica de venopunción es similar a la empleada para la obtención de muestras sanguíneas para análisis clínicos.

Muestras para estudios microbiológicos (Serología/PCR virus hepatitis, HIV y sífilis): Se obtendrán en el momento de la obtención o, si no es posible, dentro de los 7 días anteriores o posteriores, conforme a la Guía EDQM de tejidos y células (6.ª ed.)². Cuando el preparado vaya a aplicarse de forma inmediata, sin almacenamiento, la muestra se extraerá en una cita previa, dentro de los 7 días anteriores a la obtención, de forma que los resultados estén disponibles antes de la aplicación. Los resultados deben ser negativos. Las determinaciones deben realizarse en un laboratorio del propio entidad o establecimiento o en un laboratorio acreditado que actúe bajo su responsabilidad y trazabilidad; no resultan válidos a estos efectos los análisis aportados por el propio paciente al margen de ese circuito. En el uso autólogo, un resultado positivo no constituye una contraindicación absoluta; la obtención podrá realizarse bajo criterio justificado y documentado del médico responsable, con etiquetado de riesgo biológico, procesamiento segregado y las medidas de prevención de contaminación cruzada que establezca la entidad o el establecimiento. Esta exigencia previa no resulta aplicable en el supuesto de obtención, procesamiento y aplicación en un mismo acto quirúrgico, en los términos delimitados en las notas de este apartado. En donantes alogénicos que residan o procedan de zonas de alta prevalencia, o cuyas parejas o familias procedan de ellas, se determinarán además anticuerpos anti-HTLV-I/II (Anexo 2).

Transporte hasta el área de procesamiento: Generalmente no es necesario, dado que en esta modalidad el procesamiento suele efectuarse de forma inmediata.

Procesamiento: Consiste en una centrifugación simple o doble, realizada mediante una centrífuga para tubos similar a la utilizada en laboratorios de diagnóstico o específica para los kits comerciales. Posteriormente, de la sangre centrifugada se obtiene un preparado que contiene las plaquetas separadas de los hematíes y, en función del tipo de PRP que se pretenda obtener, de los leucocitos mediante un pipeteado y transferencia a otro tubo o a la jeringa para aplicación clínica con un volumen variable en función del kit utilizado y del volumen de sangre extraído.

Controles de calidad: Generalmente son controles visuales (ausencia de hemólisis, coágulos, turbidez y contaminación evidente por hematíes), salvo que se hayan extraído tubos adicionales para análisis microbiológicos y de calidad simultáneamente a los tubos para el procesamiento.

Almacenamiento: Generalmente no hay almacenamiento. El preparado suele ser aplicado en un plazo breve desde la obtención y el procesamiento. No obstante, el almacenamiento está permitido cuando se cumplan las condiciones de procesamiento aséptico y de control microbiológico exigidas en el apartado 4.3.

Transporte del producto final: Generalmente no es necesario transportar el producto final, dado que su aplicación suele realizarse de forma inmediata.

Administración: Habitualmente se añade al preparado a aplicar algún activador de la coagulación, como cloruro o gluconato cálcico y/o trombina, y se realiza una aplicación inmediata.

Notas:

Existen múltiples kits comerciales con marcado CE destinados a la obtención de PRP para uso clínico. La AEMPS mantiene un listado de productos sanitarios destinados a la obtención de PRP, en el que se identifican tanto sistemas cerrados como abiertos: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/plasma-rico-en-plaquetas-prp/listado-de-productos-sanitarios-considerados-como-sistemas-de-obtencion-de-prp-cerrados-comunicados-en-la-aplicacion-ccps/>

Los métodos en tubo en los que existe un procesamiento (centrifugación y separación *ex-vivo*) deben ser considerados preparados de SoHO de acuerdo al Reglamento SoHO. Únicamente quedará fuera de esta consideración el supuesto en que la obtención, el procesamiento y la aplicación se realicen en el mismo procedimiento quirúrgico (en quirófano o consultas), sin retirada del preparado del campo quirúrgico y sin almacenamiento ni transporte intermedios. En cualquier otro caso, incluida la aplicación diferida, el producto tiene la consideración de preparado de SoHO. El alcance definitivo de esta excepción queda condicionado al documento de reflexión sobre la «misma intervención quirúrgica» del Grupo de Trabajo de Cuestiones Regulatorias de la Junta de Coordinación de SoHO. Fuera de este supuesto excepcional, la obtención, el procesamiento y la aplicación de PRP constituyen actividades de SoHO sometidas al Reglamento y, cuando exista procesamiento, el PRP resultante tendrá la consideración de preparado de SoHO. Hasta que se disponga de dicho documento de reflexión, la aplicación de PRP en consulta se rige por los requisitos de autorización del apartado 11.4.

La modalidad de obtención en tubo no constituye, con carácter general, la más adecuada para la preparación de PRP para uso alogénico, debido a sus limitaciones en términos de volumen, estandarización, garantía de calidad microbiológica y trazabilidad. No obstante, el uso alogénico no queda excluido exclusivamente por el método utilizado. Podrá emplearse siempre que el donante cumpla los criterios de selección y cribado establecidos en el Capítulo 3, el procedimiento esté validado, se garantice la calidad microbiológica del preparado, mediante manipulación aséptica, conforme a lo establecido en el apartado 4.3 y quede asegurada la trazabilidad completa del preparado.

No deberán utilizarse para la elaboración de preparados de SoHO destinados a su administración a pacientes tubos, recipientes, anticoagulantes u otros materiales cuya finalidad prevista sea exclusivamente la obtención o el procesamiento de muestras para diagnóstico, aun cuando dispongan de marcado CE para dicha finalidad.

Los preparados obtenidos mediante kits comerciales o con métodos *in house* que no cumplan los criterios de *sistema cerrado* deberán administrarse en el menor tiempo posible, dentro de un plazo previamente definido y validado por el propio centro, de forma que no se comprometan la esterilidad, la calidad, ni la eficacia del preparado. En ningún caso, en un plazo superior a 6 horas y no deben ser transportados fuera del recinto sanitario ni almacenados, salvo que el procesamiento se realice en cabina de flujo laminar ubicada en área limpia cualificada y se disponga de un control microbiológico negativo del preparado final previo a su liberación, en cuyo caso podrán almacenarse y transportarse en las condiciones previstas en el apartado 4.3.



Figura 1. Técnica en tubo: pasos del procedimiento.

4.5.2. Técnicas en bolsa de sangre periférica

La extracción, el transporte, el procesamiento y el almacenamiento del PRP pueden realizarse utilizando estándares, equipamiento y fungibles similares a los empleados en el procesamiento de sangre para uso transfusional. Ello permite asegurar un procesamiento en **sistema cerrado**.

Obtención: La obtención de sangre se realizará mediante una técnica estandarizada de antisepsia del punto de venopunción, con el fin de minimizar el riesgo de contaminación bacteriana. En el caso de preparaciones destinadas a uso autólogo, la sangre podrá recogerse en bolsas de extracción pediátricas, con un volumen de entre 100 y 350 mL, que contienen como anticoagulante citrato fosfato-dextrosa (CPD), en una proporción adecuada y estandarizada respecto al volumen de sangre extraído. Cuando el PRP se obtiene a partir de una donación estándar de ST —modalidad utilizada habitualmente para la preparación de PRP alogénico (en un modelo de un donante-un receptor)—, el volumen de sangre extraído es de aproximadamente 450 mL, lo que, junto con la solución anticoagulante, supone un volumen total de alrededor de 500 mL de sangre citrada. Esta diferencia de volumen de partida condiciona el número y el volumen de las unidades terapéuticas finalmente obtenidas, por lo que deberá quedar explícitamente definida en el procedimiento normalizado de trabajo de cada establecimiento.

Muestras para estudios microbiológicos (Serología/PCR VHB, VHC, VIH y sífilis): Se obtendrán muestras en el momento de la extracción de la sangre a la bolsa o, si no es posible, dentro de los 7 días anteriores o posteriores, conforme a la Guía EDQM de tejidos y células (6.ª ed.)², en tubos destinados a la realización de las pruebas microbiológicas y otros controles de calidad que resulten aplicables. En donantes alogénicos que residan o procedan de zonas de alta prevalencia, o cuyas parejas o familias procedan de ellas, se determinarán además anticuerpos anti-HTLV-I/II (Anexo 2).

Transporte a procesamiento: Tras la extracción, la sangre debe mantenerse **entre 20-24 °C** en condiciones validadas^{3,4}, por ejemplo, mediante placas eutécticas de butanodiol o similares. La sangre debe procesarse para obtener el PRP preferiblemente antes de las 8 horas desde la extracción y, en

todo caso, antes de las 24 horas¹. El transporte y/o almacenamiento de la sangre refrigerada (2-6 °C) para obtener PRP es una práctica incorrecta.

Procesamiento: El procedimiento habitual de obtención de PRP consiste en una doble centrifugación, que comprende, de forma general, las siguientes etapas:

Primera centrifugación suave, seguida de la transferencia -utilizando una prensa de separación- de PRP de baja concentración (PRP-BC) a una bolsa satélite.

Segunda centrifugación fuerte, retirando la mayor parte del plasma pobre en plaquetas (PPP) y resuspendiendo el concentrado o pellet plaquetario en un volumen reducido de plasma, obteniéndose un PRP de alta concentración (PRP-AC), habitualmente en un volumen aproximado de 15-60 mL.

Tras este procesamiento, se obtienen 3-6 unidades terapéuticas de 3-10 mL en bolsas pediátricas o jeringas.

Controles de calidad: Sin violar el sistema cerrado, se obtendrá una muestra del preparado para conocer, mediante un contador celular, la concentración de plaquetas y el contenido de leucocitos y de hematíes. En el caso del PRP, se considera un preparado aceptable si la concentración de plaquetas es superior a la basal del paciente, en línea con el criterio de la Guía EDQM¹. Como referencia, en procesos bien estandarizados la concentración mediana se sitúa en torno a $1000 \times 10^9/L$; esta cifra es orientativa y no constituye un criterio de aceptación. El contenido de leucocitos debe estar definido, validado y declarado, conforme a lo señalado en el apartado 4.1, y corresponderse con la categoría de preparado a la que se adscribe según las definiciones del Anexo 3. La contaminación por hematíes debe ser baja, con un hematocrito idealmente inferior al 1 %, en los términos del mismo anexo. La definición del resto de preparados sanguíneos para uso no transfusional se recoge igualmente en el Anexo 3. Con el mismo criterio que para los componentes sanguíneos para uso transfusional, no serán precisos controles microbiológicos sistemáticos si se ha mantenido el procesamiento en sistema cerrado.

Almacenamiento: Las unidades pueden conservarse a 20-24 °C en agitación hasta 5 días o, más habitualmente, como lisado plaquetario a temperatura inferior a -20 °C durante 12-24 meses, con el periodo de validez establecido en la validación del proceso.

Transporte del producto final: Los viales conservados a 20-24°C deberán transportarse manteniendo las mismas condiciones de temperatura establecidas para su almacenamiento. Los viales congelados deberán mantenerse congelados hasta su entrega.

Administración: Los viales o jeringas se utilizan a la cabecera del paciente, descongelándolos a temperatura ambiente y añadiendo activadores de la coagulación si el PRP se ha mantenido a 20-24°C, o directamente, sin activador, si se utiliza en forma de lisado plaquetario (PRP congelado).



Figura 2. Técnica en bolsa de sangre periférica: pasos del procedimiento.

4.5.3. Técnicas mediante aféresis

La obtención de PRP mediante aféresis se realiza mediante procedimientos y equipamientos similares a los utilizados en los centros de donación de sangre para la obtención de componentes sanguíneos por aféresis, si bien el procedimiento se adapta al volumen y a las características del preparado final que se pretende obtener.

Obtención: Se realizará mediante un separador celular o máquina de aféresis, utilizando kits de un solo uso para la obtención de plaquetas, pero recolectando un volumen menor que en una donación estándar de plaquetas. La máquina se programará para obtener entre 100 y 200 mL de PRP, con una concentración plaquetaria aproximada de $1.000 \times 10^9/L$, sin solución aditiva.

Muestras para estudios microbiológicos (serología/PCR de VHB, VHC, VIH y sífilis): Se obtendrán durante el procedimiento de aféresis o, si no es posible, dentro de los 7 días anteriores o posteriores, conforme a la Guía EDQM de tejidos y células (6.ª ed.)². En donantes alogénicos que residan o procedan de zonas de alta prevalencia, o cuyas parejas o familias procedan de ellas, se determinarán además anticuerpos anti-HTLV-I/II (Anexo 2).

Transporte hasta el área de procesamiento: Generalmente no es necesario, dado que la obtención del PRP tiene lugar durante el propio procedimiento de aféresis.

Procesamiento: La aféresis permite obtener un preparado de PRP de alta pureza y grado de estandarización. Tras su obtención, el producto puede fraccionarse en bolsas satélite (habitualmente entre 4 y 12 bolsas), conectadas al sistema mediante dispositivos o conectores estériles. Cada unidad contiene un volumen de entre 10 y 25 mL de PRP.

Controles de calidad: Los controles de calidad serán similares a los descritos para el método de obtención en bolsa. El PRP obtenido por aféresis constituye un preparado altamente estandarizado, con una concentración mediana de $1.000 \times 10^9/L$, sin contaminación por hematíes y virtualmente desleucocitado ($< 1 \times 10^6$ leucocitos por preparado).

Almacenamiento: Las unidades se almacenarán en las condiciones descritas para el método de obtención en bolsa, con el periodo de validez establecido en la validación del proceso.

Transporte del producto final: El transporte del PRP obtenido mediante aféresis se realizará de forma análoga a lo establecido para el método de obtención en bolsa.

Administración: Se realizará de forma análoga a lo establecido para el método de obtención en bolsa.



Figura 3. Técnica mediante aféresis: pasos del procedimiento.

4.5.4. Técnica en bolsa de sangre de cordón umbilical

Los procedimientos para obtener PRP a partir de SCU se basan en principios y estándares similares a los utilizados en los bancos de SCU, adaptados a las características y al uso previsto del preparado.

Obtención: El PRP obtenido a partir de SCU es un preparado alogénico, procedente de donantes voluntarias tras el parto, tanto por vía vaginal como mediante cesárea. La recogida de la SCU puede realizarse mediante una técnica in útero (punción de la vena umbilical con un sistema estéril mientras la placenta permanece in situ) o mediante técnica ex útero, tras la expulsión de la placenta. La sangre se recogerá en una bolsa específica para la obtención de SCU que contiene CPD como anticoagulante. El volumen obtenido es de alrededor de 50 mL. Como criterios orientativos para la selección de las unidades destinadas a la elaboración de PRP, podrá establecerse un recuento plaquetario inicial superior a $150 \times 10^9/L$, ausencia de hemólisis macroscópicamente visible y un tiempo desde la obtención hasta el procesamiento <48 horas, siempre que estas condiciones hayan sido adecuadamente validadas para el procedimiento y el uso previsto.

Transporte hasta el área de procesamiento: El transporte de unidades de SCU hasta el área de procesamiento se realizará en condiciones similares a las establecidas para bolsas de sangre periférica.

Procesamiento: El procesamiento de la SCU para la obtención de PRP se realizará mediante procedimientos similares a los utilizados para la obtención de componentes sanguíneos a partir de ST. El volumen de PRP obtenido suele situarse aproximadamente entre 7 y 30 mL.

Controles de calidad: Serán similares a los descritos para el método de obtención en bolsa de sangre periférica.

Almacenamiento: Generalmente se almacena en forma de lisado plaquetario, tras 3 ciclos controlados de congelación y descongelación, a temperatura inferior a -20°C y con el periodo de validez establecido en la validación del proceso.

Transporte del producto final: Se realizará de forma análoga a lo establecido para el método de obtención en bolsa de sangre periférica.

Administración: Se realizará de forma análoga a lo establecido para el método de obtención en bolsa de sangre periférica. El PRP obtenido a partir de SCU se destina exclusivamente a uso alogénico.



Figura 4. Técnica en bolsa de sangre de cordón umbilical: pasos del procedimiento.

4.5.5. Comparación de los métodos de obtención y procesamiento

La comparación de los métodos de obtención y procesamiento de sangre para la preparación de PRP se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Métodos de obtención y procesamiento de PRP: características comparadas de las técnicas en tubo, en bolsa de sangre periférica, mediante aféresis y en bolsa de sangre de cordón umbilical.

	Tubo	Bolsa Sangre periférica	Bolsa SCU	Aféresis
Volumen de extracción de sangre (incluido anticoagulante)	5-15 mL	100-350 mL	50-150 mL	Proceso en máquina. No se extrae sangre.
Tiempo de extracción	10-15 min	10-15 min	5 min	20-30 min
Procesamiento	Centrífuga de tubos. Separación manual. Sistemas abiertos o cerrados, según el dispositivo.	Centrifugación en bolsas. Conexiones con conector estéril. Sistema cerrado.	Centrifugación en bolsas. Conexiones con conector estéril. Sistema cerrado.	PRP obtenido sin procesamiento. Conexiones con conector estéril. Sistema cerrado.
Dosis terapéuticas obtenidas	Una dosis por extracción	3-6 dosis por extracción	1-3 dosis de 5-15 mL	Hasta 15 dosis por extracción
Controles de calidad (CC)	Generalmente no se hacen CC antes de la administración. Concentración de plaquetas y contaminación de hematíes y leucocitos variable, generalmente desconocido.	Se hace CC del preparado. Concentración de plaquetas entre $600 \times 10^9/L$ y $1.000 \times 10^9/L$. Leucocitos con concentración menor a la basal del paciente. Hematocrito 0,5-1,2 %	Se hace CC del preparado. Concentración de plaquetas entre $800 \times 10^9/L$ y $1.200 \times 10^9/L$. Leucocitos $< 0,5 \times 10^6/mL$. RBC $< 0,1 \times 10^{12}/L$. Se hace CC del preparado.	Concentración de plaquetas entre 800 y $1.500-3.000 \times 10^9/L$. Virtualmente desleucocitado y sin hematíes.
Marcado CE	Tubos, anticoagulantes y equipos de procesamiento deben tener marcado CE para uso clínico (no válido marcado CE para uso diagnóstico).	Bolsas y equipos con marcado CE para procesamiento de sangre para uso transfusional.	Bolsas y equipos con marcado CE para procesamiento de SCU.	Sets, bolsas y máquinas con marcado CE para procesamiento de sangre para uso transfusional.
Almacenamiento	Tubos generalmente no validados para almacenamiento de PRP. Si procesamiento en campana de flujo laminar y con controles microbiológicos negativos, es aceptable. El proceso debe estar validado, incluido el estudio de estabilidad que determine el tiempo máximo de almacenamiento.	5 días a $22^\circ C$. >1 año congelado a $<-20^\circ C$. Alícuotas congeladas en forma de lisado plaquetario. No son precisos controles microbiológicos siempre que todo el proceso, incluido el alicuotado, se realice en sistema cerrado.	$<-65^\circ C$ 3 años. $>-20^\circ C$ 1 mes. El vial abierto $4^\circ C$ 1 día. No son precisos controles microbiológicos siempre que todo el proceso, incluido el alicuotado, se realice en sistema cerrado.	5 días a $22^\circ C$. >1 año congelado a $<-20^\circ C$. Alícuotas congeladas en forma de lisado plaquetario. No son precisos controles microbiológicos siempre que todo el proceso, incluido el alicuotado, se realice en sistema cerrado.
Aplicación	Aplicación inmediata tras su procesamiento, en un plazo validado y nunca superior a 6 horas.	Varios viales almacenados disponibles hasta 12 meses.	Aplicación programada. La petición se renueva cada 12 meses, en caso de pacientes crónicos.	Posibilidad de programar, por posibilidad de almacenamiento.

Las características del resto de preparados sanguíneos para uso no transfusional —suero, plasma pobre en plaquetas, fibrina rica en plaquetas, capa leucoplaquetaria, colas de fibrina y coliriosplaquetaria, lisados plaquetarios, crioprecipitado y plasma criodeplecionado— se recogen en el Anexo 3.

4.6. Extracción y procesamiento de suero

El **suero** es una SoHO obtenida a partir de sangre total sin anticoagulante, tras la coagulación fisiológica y la posterior separación del coágulo. Es una SoHO rica en factores de crecimiento, fibronectina y vitaminas, pero sin plaquetas viables, lo que la diferencia del PRP. Su principal aplicación clínica se ha desarrollado en el ámbito de la oftalmología, especialmente para el tratamiento local y continuado de determinadas patologías de la superficie ocular. **Se han descrito asimismo otras aplicaciones, como las infiltraciones de alto volumen o hidrosección, el tratamiento de heridas, determinadas aplicaciones en dermatología y en medicina del dolor. Generalmente es de uso autólogo, pero puede ser también utilizado para uso alogénico.**

Obtención: Los métodos de obtención de la sangre de partida son similares a los previamente descritos para las técnicas en tubo, bolsa, SCU o aféresis. La principal diferencia respecto a la obtención para la preparación de PRP es que, cuando se pretende obtener directamente suero, no se utiliza anticoagulante o este se retira de los tubos o bolsas. Alternativamente, puede obtenerse con estas técnicas un plasma pobre en plaquetas (PPP) en contenedores con anticoagulantes y posteriormente obtener suero a partir de la coagulación del PPP tras la adición de un procoagulante (cloruro o gluconato cálcico o trombina).

Transporte y almacenamiento previo al procesamiento: La sangre obtenida sin anticoagulante se mantendrá a temperatura ambiente hasta su procesamiento, para permitir la coagulación y la retracción completa del coágulo (6-24 h, según los requisitos nacionales). No deberá refrigerarse antes del procesamiento³.

Procesamiento: Habitualmente el preparado se mantiene en reposo 30-60 min para la retracción completa del coágulo. Posteriormente el preparado es sometido a un proceso de centrifugación *fuerte* (tubo, bolsa o SCU) separando el sobrenadante (suero) mediante pipeteo, decantación o transferencia entre bolsas.

Este suero sanguíneo inicial es generalmente diluido con suero fisiológico (NaCl 0.9%) en diferentes diluciones dependiendo del uso terapéutico, siendo el 20% la dilución más utilizada en oftalmología. El suero diluido es generalmente alicuotado en viales monodosos.

Los procedimientos de separación, dilución y envasado se consideran generalmente sistemas abiertos, por lo que para asegurar la calidad microbiológica del preparado y que estos puedan ser almacenados, se requiere cumplir los requisitos previamente descritos en el *apartado 4.3. La Guía EDQM de componentes sanguíneos³ exige técnica aséptica y salas limpias cuando la dispensación es abierta, y recomienda el alicuotado en sistema cerrado y la filtración estéril del preparado.*

Almacenamiento: El suero se congelará mediante un proceso validado que permita alcanzar una temperatura central $<-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el plazo de 1 hora. Antes de su uso se conservará congelado en alícuotas o viales a temperaturas $<-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se transportará en condiciones que aseguren esa temperatura hasta el momento de su aplicación. El periodo de validez se fijará para una temperatura de conservación definida, sobre la base de datos propios de validación o de la literatura científica¹.

Controles de calidad: Los controles de calidad del suero incluirán, como mínimo, una evaluación de sus características macroscópicas antes de su liberación o utilización, comprobando, entre otros aspectos, la ausencia de hemólisis, coágulos o turbidez. Se realizará además un control microbiológico de cada lote, salvo que el preparado se haya sometido a filtración estéril, conforme a la Guía EDQM de componentes sanguíneos³.

Transporte y distribución: El suero se transportará congelado, en condiciones que mantengan la temperatura de conservación, hasta su entrega al paciente o a la entidad que lo aplique, junto con las instrucciones escritas de conservación y uso.

Aplicación: La aplicación la realizará generalmente el propio paciente. Para ello, el paciente podrá descongelar periódicamente un vial que, una vez descongelado y abierto, se conservará refrigerado en su domicilio (2-6 °C) un máximo de 24 horas o a temperatura ambiente un máximo de 8 horas³.

Notas:

Existen preparados de PRP en forma de lisado plaquetario diluido o no, que se preparan con procedimientos similares al del suero.

Actualmente existen kits comerciales o *in house* que permiten realizar procesos de preparación de suero en sistema cerrado, y viales unidos.

5. ETIQUETADO Y EMPAQUETADO

El etiquetado y el empaquetado constituyen elementos críticos en la gestión de las SoHO ya que permiten garantizar su identificación inequívoca, trazabilidad, seguridad y calidad desde la obtención hasta la aplicación clínica.

5.1. Principios generales del etiquetado

Validación: Los procedimientos de etiquetado deberán estar definidos y validados para garantizar la correcta asignación de la etiqueta al preparado correspondiente, la permanencia y legibilidad de la etiqueta bajo las condiciones previstas de almacenamiento y transporte, así como la correcta correspondencia entre la información codificada y la información registrada en el sistema de trazabilidad.

Inspección visual: La colocación de las etiquetas deberá realizarse de forma que quede una zona suficientemente amplia del contenedor para realizar la inspección visual del contenido (detección de alteraciones macroscópicas como hemólisis, coágulos, turbidez, partículas o cualquier otra desviación visible que pueda comprometer la calidad o la seguridad del preparado).

Identificación inequívoca: Todo preparado de SoHO deberá disponer de un código o número único de identificación que permita mantener su trazabilidad durante todas las fases del proceso y vincularlo de forma inequívoca con:

- la donación o extracción de origen;
- el donante o paciente, según proceda;
- la entidad o el establecimiento responsable;
- el proceso de obtención y procesamiento;
- las unidades o alícuotas derivadas del preparado;
- y, cuando proceda, el receptor.

Claridad, legibilidad y permanencia: El etiquetado en todas las fases del proceso deberá ser **claro, legible y permanente**. Las tintas utilizadas deberán ser indelebles y resistentes a agentes como el nitrógeno líquido, el alcohol o el agua.

El sistema de identificación deberá permitir mantener la trazabilidad desde el donante hasta el receptor y, cuando corresponda, en sentido inverso.

5.2. Sistemas de codificación estándar

El Reglamento SoHO exige aplicar el Código Único Europeo (SEC) a las SoHO distribuidas para su aplicación en el ser humano. Cuando el preparado se transfiere a otra entidad de SoHO para su procesamiento ulterior, se libera para la fabricación de productos regulados por otra legislación de la Unión o se exporta, deberá aplicarse al menos la parte del código que permite identificar la donación. El código debe ser legible por máquina, salvo que el tamaño o las condiciones de conservación lo impidan, y no puede revelar la identidad del donante ni, en el uso autólogo, de la persona de la que se obtuvo la SoHO.

El propio Reglamento exceptúa de la aplicación del SEC, entre otros supuestos, la sangre y los componentes sanguíneos destinados a transfusión o a la fabricación de medicamentos, las SoHO que se aplican al receptor sin haber sido almacenadas y las SoHO obtenidas o importadas en la misma entidad de SoHO en la que se aplican. La primera de esas excepciones no alcanza al PRP, que no se destina a transfusión; sí le resultan aplicables las dos últimas, de modo que el PRP obtenido y aplicado en la misma entidad sin almacenamiento intermedio —supuesto del apartado 11.4— no requiere SEC, mientras que el PRP que se distribuye o se almacena antes de su aplicación sí lo requiere.

A efectos de identificar el preparado dentro del código, este documento propone utilizar la codificación ISBT 128, el estándar de información más extendido para los preparados de origen humano, incluidos los componentes sanguíneos y los productos de terapia celular. Los sistemas de codificación que se manejan son, por tanto, los siguientes:

ISBT 128: Es el estándar global más utilizado para la identificación y transferencia de información de productos de terapia celular y sangre.

Eurocode: Un estándar internacional sin fines de lucro para el etiquetado de preparados sanguíneos y tejidos.

EUTC: catálogo europeo de productos de tejidos y células, desarrollado por la Comisión Europea, que pueden utilizar las entidades que no emplean ISBT 128 ni Eurocode.

Código Único Europeo (SEC): identificador único que se aplica a determinadas SoHO distribuidas en la Unión. Consta de una secuencia de identificación de la donación y otra de identificación del preparado, para la que se admiten ISBT 128, Eurocode y el catálogo europeo de productos de tejidos y células (EUTC). Debe figurar en el envase primario del preparado, en una etiqueta adherida a este o en la documentación que lo acompañe, cuando pueda garantizarse que no se separará de aquel.

Así mismo la ONT mantiene un sistema que da soporte al sistema de codificación accesible a través de https://portal.ont.es/dana-na/auth/url_default/welcome.cgi todos los establecimientos autorizados, así como para las unidades de coordinación de trasplantes de las CCAA.

5.3. Contenido de la etiqueta según la fase del proceso

La información que debe figurar en la etiqueta, o acompañar al preparado cuando no quepa en ella, dependerá de la fase del proceso. En todas las fases la etiqueta incluirá, como mínimo, el número de identificación de la donación (DIN) y el código del preparado. A esos dos elementos se añaden, según la fase:

Al finalizar la obtención: Nombre del preparado, código alfanumérico único de identificación y fecha de obtención.

Al finalizar el procesamiento: Volumen final, fecha de preservación, tipo de anticoagulante/aditivos y temperatura de almacenamiento recomendada.

Para la distribución y administración: Grupo ABO y Rh y número de células nucleadas, cuando proceda (este último no es un requisito de la normativa ISBT 128), concentración plaquetaria del preparado y, cuando esté disponible, recuento plaquetario basal del donante o paciente, fecha de caducidad e identificación del centro de origen.^{vi}

5.4. Etiquetas de seguridad y estado del preparado

Riesgo Biológico: Se debe adherir una etiqueta de "**RIESGO BIOLÓGICO**" si el donante es positivo para alguna enfermedad transmisible (excluyendo citomegalovirus en algunos casos) o si existe historia de riesgo.

Advertencias Especiales: Deben incluirse las leyendas "Solo uso autólogo" o "Donación dirigida", cuando corresponda.

Estado del preparado: Las etiquetas deben distinguir claramente entre unidades en cuarentena y unidades aptas para uso clínico.

5.5. Transporte y distribución

Los contenedores externos de transporte deberán estar etiquetados con:

- Identificación de los centros de origen y destino: Nombre, dirección y teléfono.
- Descripción del contenido: "Muestra biológica de categoría B" o "Tejidos/Células humanas" y la advertencia "Manipular con precaución".
- Condiciones específicas: "Mantener refrigerado", "No congelar" o "Mantener en posición vertical".

^{vi} <https://www.isbt128.org/>

5.6. Control y verificación

Doble Verificación: El procedimiento de identificación deberá incluir una **doble verificación** realizada por dos personas cualificadas o una persona mediante un método electrónico validado (como escaneo de códigos de barras).

Gestión de Etiquetas: Las etiquetas preimpresas deberán almacenarse en lugares de acceso controlado para prevenir errores. Las etiquetas obsoletas o sobrantes serán **destruidas** y registradas para asegurar la reconciliación del inventario.

Las condiciones de etiquetado y empaquetado deberán cumplir con lo especificado en la normativa vigente en materia de SoHO. Los recipientes primario y secundario deberán estar correctamente identificados³:

- Recipiente primario:
 - o Código de donación/identificación de la donación
 - o Tipo de preparado
 - o Fecha de caducidad
- Recipiente secundario:
 - o Tipo de preparación
 - o Código o número único de identificación
 - o Número de lote si aplica
 - o Identificación del establecimiento
 - o Fecha de caducidad
 - o Destino final del preparado, en particular si es para un receptor específico
 - o SEC en caso de distribución para aplicación humana en una entidad de SoHO distinta del establecimiento. Cuando el preparado se transfiera a otra entidad de SoHO para su procesamiento ulterior, se libere para la fabricación de productos regulados por otra legislación de la Unión o se exporte, se aplicará al menos la secuencia de identificación de la donación

Si no hubiera espacio suficiente en la etiqueta del recipiente, la información podrá estar incluida en documentos que acompañen a la muestra, asegurando en todo momento que no se separan.

La etiqueta o la documentación acompañante deberá recoger la siguiente información:

- Descripción y volumen final del preparado de PRP
- Fecha de distribución del preparado de PRP
- Pruebas realizadas en el donante y su resultado si es relevante
- Recomendaciones de almacenamiento y conservación
- Instrucciones para abrir los recipientes y para la manipulación del preparado de PRP
- Caducidad una vez abierto el recipiente

5.7. El etiquetado ISBT 128

La propuesta que recoge este documento es utilizar la codificación ISBT128. El etiquetado **ISBT 128** es un sistema internacional de codificación y etiquetado diseñado para mejorar la **calidad, seguridad y trazabilidad** de los preparados de SoHO y productos de terapia celular en todo el mundo. Este sistema permite que un preparado pueda ser rastreado de forma inequívoca desde el donante hasta el paciente y viceversa. Conforme a lo indicado en el apartado 5.2, lo exigible es el SEC cuando el preparado se distribuye o se almacena antes de su aplicación; la codificación ISBT 128 es la opción que este documento propone para la secuencia de identificación del preparado dentro de ese código. En el caso del PRP autólogo obtenido y aplicado en un mismo acto, sin almacenamiento ni transporte intermedios, será suficiente una identificación inequívoca que permita vincular el preparado con el paciente y que incluya, al menos, la identificación del paciente, la denominación del preparado, la fecha y hora de obtención y el profesional responsable, sin perjuicio del registro de trazabilidad exigido con carácter general.

5.7.1. Componentes del Etiquetado Estandarizado

La etiqueta ISBT 128 utiliza un diseño donde la información crítica se coloca en **posiciones fijas** para minimizar errores de interpretación. Los elementos principales son:

Número de Identificación de la Donación (DIN): Es un número **globalmente único** que identifica la instalación que realizó la colecta, el año de esta y un número de secuencia.

Código del Preparado: Se basa en una lista internacional de definiciones que describen el tipo de célula, su origen (p.ej. aféresis, médula ósea) y sus atributos principales como la descripción del tipo de preparado (PRP), el anticoagulante o la temperatura de almacenamiento.

Grupo Sanguíneo ABO/RhD: Identificación clara del grupo sanguíneo del donante.

Fechas y Horas: Incluye de forma precisa tanto la fecha y hora de **recolección** como la de **expiración**.

Descripción del Preparado: Terminología estandarizada que detalla modificaciones adicionales, como si el preparado está criopreservado o si ha sido manipulado (ej. enriquecimiento de células mononucleares).

5.7.2. Mecanismos de Lectura Electrónica

Para facilitar la transferencia segura de datos entre diferentes sistemas informáticos a nivel global, el sistema utiliza:

Códigos de barras lineales: El método tradicional de transferencia de información.

Códigos de matriz de datos (2D): Estos permiten almacenar la misma cantidad de información que varios códigos lineales en un espacio mucho más reducido, lo que es ideal para etiquetas pequeñas.

5.7.3. Importancia de la Estandarización

Antes de la implementación de ISBT 128, el etiquetado dependía de sistemas locales, nombres de pacientes o identificadores hospitalarios que no eran únicos a nivel internacional y a menudo se hacían de forma manual, lo que generaba riesgos de errores por legibilidad o transposición de números.

La adopción de este sistema, gestionado por la organización **ICCBBA**, es ahora un requisito para organismos de acreditación como **FACT, JACIE y AABB**, y es compatible con normativas regionales

como el **Código Único Europeo (SEC)**. Su uso ha demostrado una reducción significativa en las deficiencias de etiquetado reportadas durante las inspecciones de calidad.

5.7.4. Ejemplo de etiquetado PRP (ISBT128)

Tabla 2. Ejemplo de los campos de una etiqueta de preparado de PRP con codificación ISBT 128. DIN: número de identificación de la donación; SEC: Código Único Europeo. El esquema recoge los campos y su contenido; en la etiqueta real los campos deben situarse en las posiciones fijas que establece el estándar ISBT 128.

Campo de la etiqueta	Contenido de ejemplo
Establecimiento de SoHO (nombre y código)	Establecimiento de PRP «Hospital Ejemplo» — ES0000
Número de identificación de la donación (DIN)	A9999 26 123456
Código de preparado (ISBT 128)	M9016
Descripción del preparado	Plasma rico en plaquetas, congelado, sistema cerrado, pobre en leucocitos
Grupo ABO y RhD	0 RhD positivo
Número de viales y volumen por vial	4 viales de 2 mL
Vía de aplicación	Oftálmica
Fecha y hora de obtención	12/03/2026, 09:30
Fecha de caducidad	12/03/2027
Temperatura de almacenamiento	≤ -20 °C
Advertencias y estado del preparado	«Solo uso autólogo»; «Riesgo biológico» cuando proceda; cuarentena o apto para uso clínico
Código Único Europeo (SEC)	Secuencia de identificación de la donación + secuencia de identificación del preparado, cuando proceda conforme al apartado 5.2
Lectura electrónica	Código de barras lineal o matriz de datos 2D

6. ALMACENAMIENTO

El almacenamiento del PRP y de sus derivados deberá realizarse en condiciones que garanticen la estabilidad biológica del preparado, la seguridad del receptor y la trazabilidad completa del preparado. Para ello, el almacenamiento debe formar parte de un sistema de calidad documentado, con procedimientos definidos para la conservación, manipulación, control y distribución de los preparados.

En primer lugar, las condiciones ambientales del almacenamiento deberán estar controladas y monitorizadas, especialmente en lo relativo a la temperatura. Los equipos utilizados para la conservación deben ser adecuados para el tipo de preparado, estar validados, calibrados y sometidos a mantenimiento periódico, y disponer de sistemas de registro continuo de temperatura y alarmas que permitan detectar desviaciones. Asimismo, se recomienda la existencia de sistemas de respaldo energético o planes de contingencia que garanticen la conservación de los preparados en caso de fallo eléctrico o avería del equipo.

Otro requisito común es la necesidad de asegurar una correcta identificación y trazabilidad de los preparados durante todo el periodo de almacenamiento. Los preparados deberán estar claramente etiquetados y registrados, de manera que pueda conocerse en todo momento su origen, localización y destino. Además, el almacenamiento debe organizarse de forma que se eviten errores de identificación o mezclas entre preparados, manteniendo separadas las unidades disponibles para uso clínico, las que se encuentran en cuarentena y aquellas que han sido descartadas. El PRP para uso autólogo y el PRP para uso alogénico deben mantenerse separados físicamente o, alternativamente, mediante un sistema de identificación, asignación y distribución validado que impida la distribución errónea a otro receptor de un preparado destinado exclusivamente a uso autólogo.

Es importante también prevenir la contaminación microbiológica y la contaminación cruzada durante el almacenamiento. Esto implica mantener condiciones adecuadas de limpieza, limitar la manipulación innecesaria de los preparados y aplicar procedimientos que regulen su manipulación, transporte interno y distribución.

Las actividades de almacenamiento deben estar respaldadas por procedimientos escritos y registros documentados, que permitan demostrar que las condiciones de conservación se han mantenido dentro de los límites establecidos y faciliten la investigación de cualquier desviación o incidente.

En síntesis, los requisitos de almacenamiento del PRP y sus derivados se basan en un control estricto de la temperatura, la monitorización continua, el uso de equipos validados, la trazabilidad completa, la prevención de contaminación y la disponibilidad de procedimientos documentados, con condiciones específicas que dependen del tipo de preparado y de su formato final (líquido, activado, congelado o lisado). Estos requisitos tienen como finalidad preservar la funcionalidad del PRP y garantizar la seguridad del preparado hasta su aplicación clínica.

En algunos procedimientos clínicos directos o autólogos puede no existir fase de almacenamiento, aunque siguen aplicándose los requisitos generales de seguridad y calidad.

La estabilidad de los factores biológicos presentes en los derivados plaquetarios depende de diversos factores, como las condiciones de almacenamiento, la temperatura, el tiempo de conservación, el método de preparación y la aplicación clínica, por lo que resulta fundamental la definición y validación de protocolos específicos para cada tipo de preparado con el objetivo de preservar su actividad biológica y garantizar su eficacia terapéutica.

- El almacenamiento a temperatura ambiente (22–24 °C) resulta adecuado únicamente para periodos cortos, ya que permite mantener la viabilidad plaquetaria y la estabilidad de algunos factores de crecimiento durante aproximadamente 4–24 horas, siendo apropiado cuando el preparado se utiliza el mismo día de su preparación¹⁸³. No obstante, periodos más prolongados a esta temperatura provocan una disminución progresiva de factores como PDGF-AA, VEGF y b-FGF y una pérdida significativa de la calidad del preparado²⁰¹.
- La refrigeración a 4 °C muestra resultados variables según la aplicación. En algunos preparados puede reducir la viabilidad celular y la funcionalidad biológica, mientras que en otros, especialmente en formulaciones oftalmológicas, permite mantener la actividad biológica durante varios días tras la descongelación^{184,202}.
- Dado que el almacenamiento y el uso tras la distribución los realiza el paciente en un entorno no controlado, las gotas oftálmicas de suero requieren un protocolo estricto con instrucciones especiales para el paciente sobre su uso y almacenamiento adecuados. Se debe proporcionar al paciente instrucciones escritas sobre el almacenamiento y la manipulación de las gotas

oftálmicas en su domicilio, así como información sobre el riesgo y los signos de una posible contaminación del preparado y a quién contactar si tiene alguna duda.

- Cuando se requiere almacenamiento prolongado, la congelación constituye la estrategia más utilizada. La conservación a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ permite mantener parcialmente la bioactividad y algunos factores de crecimiento durante meses, aunque ciertos mediadores pueden disminuir con el tiempo^{7,8,40}. La conservación a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ mantuvo, en un estudio experimental en PRP equino, las concentraciones de PDGF-BB y TGF- β 1 durante un mes, aunque con descenso de IGF-1⁸. Finalmente, la liofilización se ha descrito como uno de los métodos más eficaces de conservación a largo plazo, ya que permite mantener el recuento plaquetario y los niveles de factores de crecimiento durante varias semanas o meses sin degradación significativa, incluso cuando el preparado se almacena posteriormente a temperatura ambiente o refrigerado.⁴¹

7. CONTROLES DE CALIDAD Y LIBERACIÓN

El control de calidad tiene por objeto verificar que los materiales y los procesos, así como el preparado final, cumplen las especificaciones predeterminadas antes de su liberación. En los procedimientos hay que definir las distintas especificaciones que, para el PRP, deben incluir desde la donación hasta la finalización del procesamiento, incluyendo toda la documentación que debe acompañar a cada fase (evaluación del donante, donación, procesamiento y liberación), la verificación de la apariencia intacta del preparado de PRP, el empaquetado, el etiquetado, el peso de la donación y del preparado final de PRP, así como las condiciones de almacenamiento.

Las especificaciones atribuibles al preparado final de PRP estarán sujetas a lo dispuesto en el *Real Decreto-Ley 9/2014* hasta la fecha de aplicación completa del *Reglamento SoHO*, a partir de la cual habrá que cumplir con el contenido de éste. En particular, las referentes a exclusiones relacionadas con la presencia de patógenos, diversidad del preparado final y cantidad y viabilidad de las bacterias presentes en el preparado de PRP final. Para garantizar un elevado nivel de calidad y seguridad del preparado final de PRP, estas especificaciones deben cumplirse como parte del control de calidad del preparado de PRP para su liberación por la persona responsable del establecimiento de SoHO.

Estos controles se realizarán conforme al criterio establecido en el apartado 4.1: validación del proceso, que debe demostrar de forma sistemática una concentración plaquetaria superior a la basal del donante o paciente, y control de calidad periódico sobre una fracción representativa de los preparados, sin que resulte exigible la determinación individual en cada preparado. Cuando el establecimiento desee caracterizar el preparado sin consumir el destinado a la aplicación, podrá procesar en paralelo un pequeño volumen adicional obtenido de la misma sangre y con el mismo procedimiento, sobre el que se realizará el recuento plaquetario y leucocitario y la verificación del cumplimiento de las especificaciones del método empleado.

8. DISTRIBUCIÓN-ASIGNACIÓN

La distribución de un preparado de PRP a un centro para su aplicación humana desde una entidad de SoHO se realizará en base a un acuerdo entre ambas entidades de SoHO donde quedarán recogidas las responsabilidades de cada entidad, según lo establecido en la normativa vigente. El preparado de PRP será solicitado al establecimiento por un facultativo o personal sanitario autorizado por éste. Sólo se distribuirán preparados de PRP prescritos por un facultativo y a entidades autorizadas para la aplicación del PRP en las indicaciones clínicas autorizadas por la autoridad sanitaria competente de la Comunidad Autónoma correspondiente.

La distribución del preparado de PRP se realizará utilizando un sistema de transporte validado, que garantice el mantenimiento del estado congelado del preparado en el momento de la entrega. El hielo seco constituye una opción recomendable, pero no la única; resulta admisible cualquier contenedor validado que asegure dicha condición durante todo el trayecto, incluida la eventual devolución del preparado sin ruptura de la cadena de frío. Cuando los preparados se vayan a utilizar de forma inmediata, podrán transportarse a una temperatura de entre 4 y 8°C.

Para la distribución de los preparados de PRP, el establecimiento debe disponer de procedimientos operativos que incluyan como mínimo:

- ✓ Las condiciones de transporte (p. ej. temperatura, límite de tiempo) para garantizar que se mantienen las propiedades del preparado de PRP.
- ✓ Especificaciones de los recipientes de transporte. Todos los recipientes deben estar validados.
- ✓ Acuerdo con la empresa/servicio de transporte donde se describan las responsabilidades de la misma.
- ✓ Procedimiento y medidas a adoptar por el personal cualificado del establecimiento en caso de necesidad de retirada.
- ✓ Procedimiento de manipulación de preparados devueltos y criterios de inclusión en el inventario.

9. TRAZABILIDAD

Los requisitos de trazabilidad del PRP estarán sujetos a la legislación en materia de SoHO vigente en España, actualmente el Real Decreto-ley 9/2014^{iv}, hasta su adecuación al Reglamento SoHO.

En la historia clínica del receptor deberá quedar registrado el código del preparado administrado con número de lote y, cuando sea de aplicación, el SEC.

El sistema de trazabilidad debe poder:

- ✓ Identificar el donante de sangre para el preparado de PRP y, cuando proceda, el establecimiento que libera el preparado de PRP.
- ✓ Identificar el receptor de PRP en el centro que prepara el PRP.
- ✓ Localizar e identificar todos los datos relevantes sobre calidad y seguridad del preparado de PRP y de todos los materiales o equipos empleados que puedan afectar a su calidad o seguridad.

Según lo establecido en la legislación en materia SoHO vigente en España⁵, los datos necesarios para una trazabilidad total deben conservarse durante un mínimo de 30 años después del uso clínico. Los datos pueden archivar en formato electrónico y en caso de cese de la actividad del establecimiento, estos datos deben ser transferidos a otro establecimiento, con el conocimiento previo de la ACS correspondiente, hasta que finalice el plazo.

En caso de no utilización del preparado liberado y enviado para su uso en un receptor concreto, se debe hacer constar la causa y el destino final de ese preparado (devolución, en caso de contemplar esta opción, o destrucción).

10.OBLIGACIONES DE BIOVIGILANCIA

La biovigilancia de las SoHO comprende el sistema destinado a la detección, notificación y gestión de las reacciones y los eventos adversos relacionados con las actividades en materia de SoHO, desde la donación hasta el implante. Su finalidad es identificar y controlar de forma precoz los riesgos que puedan afectar a la calidad y la seguridad de las SoHO para proteger la salud de los donantes y los receptores, así como adoptar las medidas correctoras y preventivas necesarias y evitar la recurrencia de incidentes. Las obligaciones de biovigilancia están establecidas en el Real Decreto-Ley 9/2014 y en el Reglamento SoHO.

10.1. Reacciones adversas y eventos adversos

Hay dos tipos de casos de biovigilancia: las reacciones adversas y los eventos adversos.

Una reacción adversa es un incidente asociado razonablemente a la calidad o seguridad de una SoHO, a la obtención de la SoHO de un donante o a su aplicación en un receptor, que provoca un daño al donante vivo, al receptor o, en el caso de las SoHO reproductivas, a la descendencia.

En el donante de SoHO, una RAG consiste en una salud deficiente de manera prolongada tras una o varias donaciones de SoHO. Algunos ejemplos de RAG en el donante de PRP relacionadas con la obtención pueden ser, según la experiencia en la donación de sangre, las reacciones vasovagales, laceraciones o, excepcionalmente, complicaciones de mayor gravedad como accidentes isquémicos transitorios. Respecto a las posibles RAG en los receptores de PRP, igual que cualquier otro receptor de SoH pueden aparecer, infecciones primarias inesperadas o por contaminación cruzada por un agente infeccioso en los materiales asociados, entre la obtención y su aplicación clínica. Cuando se produce una RAG, se debe investigar su imputabilidad, que significa la probabilidad de que la reacción detectada, en un donante vivo, esté asociada con el proceso de obtención o que la reacción del receptor esté asociada con la aplicación del PRP. Cuando se trate del donante, el nivel de imputabilidad está vinculado al proceso de donación y solo se incluye si se inició la flebotomía.

Un evento adverso es cualquier incidente o error asociado con las actividades desde la obtención, procesamiento, etiquetado, preservación, distribución y aplicación al paciente que pueda afectar la calidad o la seguridad del PRP, de tal manera que implique un riesgo de daño para un donante vivo o para un receptor.

Cuando el evento adverso cumple los criterios establecidos en el Reglamento (UE) 2024/1938, se considera un evento adverso grave (EAG). Entre las situaciones que pueden constituir un EAG en el ámbito del PRP se encuentran, por ejemplo, la distribución de un preparado de PRP con una calidad

inadecuada; la identificación de un error o fallo que represente un riesgo y que tenga implicaciones para otros receptores o donantes porque tienen actividades o suministros críticos compartidos; la pérdida de una cantidad de PRP que provoque el aplazamiento o la cancelación de aplicaciones humanas; la pérdida de PRP altamente compatible o para uso autólogo y la pérdida de trazabilidad.

10.2. Notificación y gestión de reacciones y eventos adversos relacionados con el PRP

El PRP se incorpora al sistema nacional de biovigilancia ya establecido para las otras SoHO que se encuentran en el ámbito de competencias de la ONT (www.ont.es), con el objetivo de prevenir riesgos para la salud de donantes y receptores y conseguir un PRP más seguro y eficaz (aunque el perfil de seguridad del tratamiento con PRP sigue sin estar claro pues existen muy pocas publicaciones).¹¹

Los modelos para la notificación de casos de vigilancia y la elaboración de informes de investigación serán los disponibles en el Protocolo Nacional de Biovigilancia de tejidos y células.

Las reacciones y eventos adversos que no cumplan criterios de gravedad serán gestionados por las entidades y establecimientos implicados. Cuando se identifique una RAG o un EAG, el caso se deberá notificar a la ACS autonómica que corresponda y a la ONT si involucra a más de una Comunidad Autónoma. Las ACS de las CCAA y la ONT serán responsables de la supervisión de la gestión de los casos de vigilancia relacionados con las actividades de PRP, coordinando a las entidades y establecimientos implicados. Tal gestión implica la investigación del caso, incluyendo el análisis de la imputabilidad cuando se trate de una RAG (probabilidad de que la reacción esté asociada, en el caso de un donante vivo, con el proceso de obtención, y en el caso de un receptor, con la aplicación del PRP). Cuando se trate del donante, el nivel de imputabilidad está vinculado al proceso de donación y solo se incluye si se inició la flebotomía. La vigilancia también implica la decisión e implementación de las medidas preventivas, terapéuticas y correctoras que correspondan.

La ONT será la responsable de comunicar la existencia de RAG y EAG que pudieran afectar a otros Estados miembros a través del sistema de notificación establecido por la Comisión Europea. Asimismo, la ONT trasladará a las ACS de las CCAA donde se ubiquen las entidades afectadas o que pudieran estar afectadas por una RAG o un EAG ocurrido en otro país, toda la información relativa a dicho caso de biovigilancia a través del portal de acceso restringido de la ONT (<https://portal.ont.es>) y coordinará la gestión del caso con las CCAA y las entidades implicadas.

Las entidades de SoHO y las autoridades competentes son cruciales para la gestión de las notificaciones y adopción de las medidas preventivas, terapéuticas y correctoras, que se consideren.

Las entidades SoHO deberán designar un responsable de biovigilancia y desarrollar un sistema a nivel local que incluya procedimientos operativos para la notificación y gestión de las reacciones y eventos adversos, así como para la eliminación de preparados de PRP cuando sea necesario. Dicho sistema deberá diseñarse para detectar, investigar y registrar la información relativa a las reacciones y los eventos adversos, incluidos los detectados durante el seguimiento de resultados clínicos realizado como parte de la solicitud de autorización de un preparado de PRP.

El seguimiento clínico del paciente tras la aplicación del PRP se ajustará a la gravedad del cuadro y a sus comorbilidades, e incluirá la indicación de hospitalización en los casos con patologías subyacentes, de acuerdo con la condición clínica y el diagnóstico. No existe consenso sobre el período de observación de los pacientes tras la aplicación de PRP, que dependerá de la vía de administración, las comorbilidades y el estado clínico del paciente.

10.3. Registro y seguimiento de resultados clínicos

El Reglamento SoHO configura el seguimiento de los resultados clínicos como una actividad en materia de SoHO, diferenciada de la vigilancia de reacciones y eventos adversos. En consecuencia, las entidades de SoHO que preparen o apliquen PRP deberán disponer de un procedimiento que permita registrar de forma sistematizada y prospectiva los resultados de su aplicación.

El registro debe recoger, como mínimo: la indicación clínica y el diagnóstico que motivan la aplicación; la identificación del preparado aplicado y sus especificaciones (método de obtención, volumen, concentración plaquetaria expresada en valor absoluto y como factor respecto al recuento basal, contenido leucocitario y forma de activación); la pauta de administración (vía, número de aplicaciones e intervalos); las variables de resultado empleadas, preferentemente medidas validadas y comparables entre centros; el periodo mínimo de seguimiento definido para cada indicación; y las incidencias y reacciones adversas detectadas, que se notificarán conforme a lo previsto en este capítulo.

Estos datos constituyen la base del seguimiento exigido en el procedimiento de autorización de preparados de SoHO (apartado 11.5) y permiten, además, generar de forma ordenada la evidencia que hoy resulta limitada en la mayoría de las indicaciones del PRP. Se recomienda que las variables de resultado se armonicen entre entidades y establecimientos para hacer posible su agregación a nivel nacional.

11. REGISTRO, AUTORIZACIÓN E INSPECCIÓN DE CENTROS (ENTIDADES Y ESTABLECIMIENTOS DE SoHO) Y DE PREPARADOS DE SoHO

Todas las entidades que realicen actividades relacionadas con el PRP, incluidas en el ámbito de aplicación del Reglamento SoHO, deberán auto-registrarse en la Plataforma SoHO de la UE y serán las ACS autonómicas las que validen la información incluida por las entidades.

Conviene distinguir dos niveles de intervención de la ACS. En primer lugar, la entidad se registra en la Plataforma SoHO de la UE y, una vez validado el registro, obtiene, cuando proceda, la autorización como entidad o establecimiento de SoHO para las actividades que realice (apartados 11.1 a 11.4). En segundo lugar, la entidad o el establecimiento ya registrado y, en su caso, autorizado da de alta los preparados de SoHO que vaya a preparar o aplicar y solicita su autorización, que el Reglamento SoHO vincula a un preparado y a una indicación clínica concreta (apartado 11.5). La autorización por indicación se refiere, por tanto, al preparado de SoHO y no implica una nueva autorización de la entidad o del establecimiento para cada indicación.

Los aspectos relativos a la autorización e inspección se regirán por lo dispuesto en el Real Decreto-Ley 9/2014^{iv} por el Real decreto 1277/2003^{vii} y el Reglamento SoHOⁱ cuando sea de aplicación completa, y su normativa de desarrollo tanto la española como la procedente de las instituciones europeas. Será responsabilidad de las ACS de las Comunidades Autónomas proporcionar información a la ONT sobre los ES y Centros o Unidades con PRP autorizados para diferentes actividades.

De manera transitoria, las unidades que obtienen, preparan y/o aplican PRP se pueden autorizar utilizando el epígrafe U.900 “Otras unidades asistenciales” mientras se procede a adecuar el Real

^{vii} <https://www.boe.es/eli/es/rd/2003/10/10/1277>

Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, al Reglamento SoHO. Los requisitos técnicos serán los mismos; lo único que cambiará es su codificación en el Registro General de centros, servicios y establecimientos sanitarios (REGCESS).

Los centros, entidades, establecimientos o unidades sanitarias deben contar con las instalaciones y equipamiento necesarios para garantizar la correcta atención del paciente de acuerdo con su oferta asistencial.

Las figuras previstas en este capítulo no son excluyentes entre sí: un mismo centro, entidad, ES o unidad puede estar autorizado simultáneamente para la obtención, el procesamiento y la aplicación del PRP, siempre que cumpla de forma acumulativa los requisitos exigidos para cada una de esas actividades. En particular, los centros, entidades o ES que disponen del equipamiento de obtención y procesamiento y aplican el preparado a sus propios pacientes deben solicitar la autorización correspondiente a todas las actividades que realicen, conforme a los apartados 11.1 a 11.4.

11.1. Requisitos para la autorización de entidades que realizan la obtención de SoHO para el procesamiento/ preparación de PRP

La obtención de sangre total para la preparación de PRP podrá realizarse en cualquier centro sanitario autorizado y registrado con dicha finalidad, sin que resulte exigible la unidad asistencial U.95. Obtención de tejidos del Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre. La obtención de sangre de cordón umbilical, por la mayor complejidad del procedimiento y del entorno asistencial en el que se realiza, seguirá requiriendo la autorización específica prevista para esa actividad. En tanto se procede a adecuar el Real Decreto 1277/2003 al Reglamento SoHO, la autorización podrá formalizarse mediante el epígrafe U.900. Otras unidades asistenciales, conforme a lo indicado al inicio de este capítulo, sin que ello modifique los requisitos técnicos exigibles. Estas entidades deberán cumplir como mínimo los siguientes requisitos:

- ✓ La entidad deberá disponer de autorización de la autoridad competente para la actividad de obtención. La autorización del preparado de PRP para cada indicación clínica se tramitará conforme al procedimiento del apartado 11.5.
- ✓ **Contar con espacios adecuados** para la información, selección, cribado y evaluación de los donantes de sangre para PRP.
- ✓ Seguir las especificaciones sobre evaluación y selección de donantes y obtención de SoHO indicadas en este documento (capítulos 3 y 4).
- ✓ modelo de **consentimiento informado específico** para la obtención de sangre para la preparación de PRP con toda la información que establece la normativa vigente.
- ✓ Realizar, con carácter previo a la obtención de la sangre, las determinaciones analíticas pertinentes a los donantes, de acuerdo con lo mencionado en este documento (Anexo 2).
- ✓ Garantizar las condiciones adecuadas para la identificación, envasado, etiquetado y transporte, cuando proceda.
- ✓ Si se trata de **donantes de sangre periférica**, disponer de los espacios necesarios para la obtención de la sangre: una sala específica con espacio suficiente, lavamanos con agua corriente, contenedor de residuos peligrosos de origen sanitario y camilla de exploración regulable en altura/sillón reclinable.

- ✓ Si se trata de **donantes de SCU**, disponer de los espacios necesarios para la obtención de la SCU en el momento del parto o de la cesárea, además de contar con la correspondiente autorización sanitaria para dicha actividad.
- ✓ Contar con **personal cualificado** y haber designado a una persona responsable con las cualificaciones y la experiencia exigidas por el Reglamento SoHO, además del correspondiente responsable de vigilancia previsto en el Sistema Nacional de Biovigilancia. Dichas designaciones deberán comunicarse a la ACS de la correspondiente Comunidad Autónoma.
- ✓ **Haber establecido un acuerdo de colaboración, cuando proceda**, con el establecimiento que procesará la SoHO, así como un Procedimiento Operativo Estándar consensuado con dicho establecimiento en el que figuren las condiciones de obtención, preparación, envasado, etiquetado, y transporte de la sangre hasta su llegada al establecimiento.
- ✓ **Disponer de un Sistema de Gestión de la Calidad** con Procedimientos Operativos para garantizar el cumplimiento de las guías de buenas prácticas para entidades SoHO definidas en la *Guía EDQM de tejidos y células (6.ª ed., capítulo 2)*². Los procedimientos de los cuales deben disponer las entidades son: selección, evaluación, información, cribado, obtención, preparación para el transporte, etiquetado, custodia, empaquetado, trazabilidad y vigilancia.
- ✓ Contar con un Sistema Informatizado de **Gestión de la Documentación** que garantice siempre el mantenimiento de los registros de todo el proceso y el cumplimiento de la legislación en materia de protección de datos personales. Dicho sistema de recogida y custodia de la información relativa a sus actividades será de acceso restringido y confidencial.
- ✓ Disponer de un Procedimiento Operativo Estándar para **comunicar la información periódica** relativa a los datos de actividad a la ACS de la Comunidad Autónoma.
- ✓ Emitir un informe del procedimiento de extracción y remitir una copia al establecimiento que procesará la SoHO, cuando proceda.
- ✓ Los tres últimos puntos, junto con el sistema de gestión de la calidad y el de gestión documental, no son requisitos estructurales sino procedimientos que la entidad deberá tener redactados, implantados y a disposición de la autoridad competente en el momento de la inspección.
- ✓ **Disponer de un sistema de biovigilancia para la notificación de eventos adversos y reacciones adversas** y su gestión, en base a lo especificado en la legislación en materia de SoHO vigente en España y en el Sistema Nacional de Biovigilancia.

11.2. Requisitos para la autorización de establecimientos de PRP

Es imprescindible disponer de centros capaces de ofertar este tratamiento de forma segura y eficaz a pacientes seleccionados. Aunque la tecnología necesaria no es especialmente compleja, los aspectos relacionados con la seguridad y la correcta indicación de su administración hacen conveniente su centralización en centros de referencia y con experiencia acreditada que garanticen la adecuada calidad de esta prestación.

Las entidades que deseen procesar, almacenar o distribuir PRP tendrán la consideración de establecimientos SoHO y deberán ser autorizados de forma expresa por la ACS de la correspondiente Comunidad Autónoma para la realización de dichas actividades, además de cumplir los requisitos especificados en el *Real Decreto-Ley 9/2014*^{iv}, en el *Reglamento SoHO*ⁱ cuando sea de aplicación, y su normativa de desarrollo, tanto la española como la procedente de las instituciones europeas.

Dichos establecimientos deberán estar autorizados de forma expresa por la ACS de su Comunidad Autónoma como establecimiento de SoHO para las actividades de procesamiento, almacenamiento y distribución de estos preparados, sin que resulte exigible su autorización como Unidad Asistencial U.97. Banco de tejidos. En tanto se procede a adecuar el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, al Reglamento SoHO, dicha autorización podrá formalizarse mediante ese epígrafe o mediante el U.900. Otras unidades asistenciales, sin que ello modifique los requisitos técnicos exigibles. Además, estos establecimientos deberán cumplir como mínimo los siguientes requisitos:

- ✓ Disponer de una **autorización** específica por parte de la ACS de la Comunidad Autónoma para **cada preparado de PRP y su indicación clínica** (ver apartado 11.5).
- ✓ Seguir las directrices técnicas de la Guía EDQM de tejidos y células (5.ª ed., capítulo 33)¹ y, para los colirios de suero, de la Guía EDQM de componentes sanguíneos³ para el procesamiento/preparación de PRP. Los métodos empleados deberán garantizar la calidad y seguridad del PRP y su efectividad clínica. Para los dispositivos de procesamiento de **sistema cerrado**, deberán seguir las instrucciones contenidas en cada sistema comercial; el kit empleado deberá disponer de marcado CE otorgado para dicho uso, al igual que los equipos requeridos para la centrifugación y la aplicación. En cambio, aquellos dispositivos de procesamiento de **sistema abierto** deberán realizarse de manera obligatoria en cabinas de flujo laminar dentro de salas blancas calificadas (Clase A en fondo D) para asegurar una técnica aséptica y minimizar el riesgo de contaminación.
- ✓ Garantizar los requisitos de **almacenamiento** de PRP y sus derivados, basados en control estricto de temperatura, monitorización continua, equipos validados, trazabilidad completa, prevención de contaminación y procedimientos documentados con condiciones específicas para cada tipo de preparado y de su formato final.
- ✓ Contar con un laboratorio específico para el **procesamiento y almacenamiento** de los preparados de PRP con dicha finalidad. Deberán existir procedimientos para minimizar el riesgo de contaminación por patógenos durante el procesamiento o de contaminación cruzada. En caso de que en el establecimiento exista PRP con destino autólogo y con destino alogénico, deberán almacenarse por separado.
- ✓ Contar con **personal cualificado** y haber designado a una persona responsable, uno o más responsables de liberación y un médico, con las cualificaciones y la experiencia exigidas por el Reglamento SoHO, además del correspondiente responsable de vigilancia previsto en el Sistema Nacional de Biovigilancia. La persona responsable podrá asumir la función de responsable de liberación o de médico cuando reúna las cualificaciones exigidas para ellas. Dichas designaciones deberán comunicarse a la ACS de la Comunidad Autónoma.
- ✓ **Haber establecido convenios de colaboración** con las entidades que obtendrán sangre periférica o SCU para PRP, así como con las entidades que aplicarán el PRP.

- ✓ **Sistema de Gestión de la Calidad** con Procedimientos Operativos para garantizar el cumplimiento de las guías de buenas prácticas para entidades SoHO definidas en la *Guía EDQM* de tejidos y células (6.ª ed., capítulo 2)²
- ✓ Sistema de Gestión Informatizado de **Gestión de la Documentación** que garantice siempre el mantenimiento de los registros de todo el proceso, la trazabilidad, la codificación y el cumplimiento de la legislación en materia de protección de datos personales. El sistema de recogida y custodia de la información relativa a sus actividades será de acceso restringido y confidencial.
- ✓ Disponer de un procedimiento para comunicar la información periódica relativa a los datos de actividad a la ACS de la Comunidad Autónoma.
- ✓ Disponer de un sistema de biovigilancia para la notificación de eventos adversos y reacciones adversas y su gestión, en base a lo especificado en la legislación en materia de SoHO vigente en España y en el Sistema Nacional de Biovigilancia.

11.3. Requisitos para la autorización de entidades que aplican PRP

La aplicación de PRP se debe realizar en centros sanitarios autorizados y registrados como entidad de SoHO, conforme a la legislación vigente en materia de autorización e inspección de centros, servicios y establecimientos sanitarios, sin que resulte exigible la unidad asistencial U.96. Implante de tejidos. En tanto se procede a adecuar el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, al Reglamento SoHO, dicha autorización podrá formalizarse mediante el epígrafe U.900. Otras unidades asistenciales, sin que ello modifique los requisitos técnicos exigibles. Estas entidades deberán cumplir como mínimo con los siguientes requisitos:

- ✓ Aplicar únicamente preparados de PRP que dispongan de autorización para la indicación clínica correspondiente (ver apartado 11.5). Esta autorización corresponde al preparado de SoHO y no requiere una nueva autorización de la entidad por cada indicación.
- ✓ La entidad deberá designar a una persona responsable con las cualificaciones y la experiencia exigidas por el Reglamento SoHO, un facultativo y un responsable de vigilancia. Dichas designaciones deberán comunicarse a la ACS de la Comunidad Autónoma.
- ✓ **Sistema de Gestión de la Calidad** con Procedimientos Operativos para garantizar el cumplimiento de las Guías de Buenas Prácticas para la aplicación de SoHO definidas en las *Guías EDQM*^{3, 2}. Los procedimientos de los cuales deben disponer las entidades son: recepción de las SoHO, preparación, información, aplicación, seguimiento clínico de los pacientes, trazabilidad y vigilancia.
- ✓ Contar con un Sistema de **Gestión de la Documentación en formato electrónico mediante un sistema informatizado** que garantice siempre el mantenimiento de los registros de todo el proceso y el cumplimiento de la legislación EU y nacional de Protección de Datos. El sistema de recogida y custodia de la información relativa a sus actividades tiene que ser de acceso restringido y confidencial.
- ✓ **Haber establecido un acuerdo de colaboración** con el establecimiento que les distribuirá el PRP.

- ✓ Disponer de un Procedimiento para **comunicar la información periódica** relativa a los datos de actividad a la ACS de la Comunidad Autónoma.
- ✓ Disponer de un modelo de consentimiento informado específico para PRP con toda la información que establece la normativa vigente.
- ✓ El Centro deberá remitir al establecimiento un documento firmado que certifique que el PRP ha sido aplicado a un paciente concreto (certificado/tarjeta de implante) o descartado si fuera el caso, y las causas de la no aplicación en el supuesto de que ésta no se realice. Copia de ese documento se conservará en la Historia Clínica del paciente y se facilitará al paciente informe de fin de proceso/procedimiento donde constará la aplicación de PRP y la información de la trazabilidad del SoHO.
- ✓ **Disponer de un sistema de biovigilancia para la notificación de eventos adversos y reacciones adversas** y su gestión, en base a lo especificado en la legislación en materia de SoHO vigente en España y en el Sistema Nacional de Biovigilancia.

11.4. Requisitos para la autorización de centros y entidades de SoHO que obtienen y aplican PRP de manera inmediata para uso autólogo

Tal y como se ha mencionado en el presente documento (Apartado 2.1.), para la modalidad de PRP de uso inmediato y autólogo con sistema cerrado, los **límites técnicos y regulatorios** están siendo actualmente **objeto de análisis en el Grupo de Trabajo de Cuestiones Regulatorias de la Junta de Coordinación de SoHO**, donde se está elaborando un **documento de reflexión** específico con el objetivo de clarificar su interpretación y garantizar una aplicación armonizada entre Estados miembros. El presente apartado comprende, por tanto, la obtención y aplicación inmediata para uso autólogo en consulta, en tanto no se delimite el alcance del supuesto de un mismo procedimiento quirúrgico descrito en el apartado 4.5.1. Los requisitos de este apartado tienen carácter transitorio y se revisarán a la luz de las conclusiones de dicho documento de reflexión, en cuya elaboración participa la ONT, incluida, en su caso, la exigencia de autorización del preparado para cada indicación.

Hasta disponer de dicho documento, las entidades que obtienen y aplican PRP de manera inmediata para uso autólogo con técnica cerrada deberán estar autorizadas como centros o unidades sanitarias por la autoridad sanitaria competente, según lo establecido en el Real Decreto 1277/2003, de 10 de octubre, y registradas con dicha finalidad. Además, deberán cumplir, como mínimo, los siguientes requisitos para su autorización:

- ✓ Disponer de la autorización del preparado de PRP para cada indicación clínica en la que vaya a utilizarse (ver apartado 11.5). Esta autorización corresponde al preparado de SoHO y no supone una nueva autorización de la entidad por cada indicación.
- ✓ Disponer de espacios **necesarios para la obtención de la sangre**: una sala específica con espacio suficiente, lavamanos con agua corriente, contenedor de residuos peligrosos de origen sanitario y camilla de exploración regulable en altura/sillón reclinable.
- ✓ Contar con **personal legalmente capacitado** para la obtención/extracción de sangre y con el material necesario para la extracción de la misma, así como para su contención, que deberá contar con el marcado CE como producto sanitario, siendo estéril y de un solo uso.
- ✓ Disponer de un modelo de **consentimiento informado específico** para PRP, con toda la información que establece la normativa vigente.

- ✓ Realizar, con carácter previo a la obtención de la sangre, las determinaciones analíticas pertinentes, de acuerdo con lo mencionado en este documento (Anexo 2).
- ✓ El dispositivo para el procesado del PRP deberá estar en un espacio limpio. El método empleado para la elaboración del PRP deberá seguir las **instrucciones contenidas en cada sistema comercial**. El kit empleado tiene que disponer de **marcado CE** otorgado para dicho uso, al igual que los equipos requeridos para la centrifugación y la aplicación.
- ✓ **La prescripción** de PRP con sistema cerrado para uso inmediato autólogo, **se realiza exclusivamente por médicos, odontólogos y podólogos en el ámbito de sus competencias**. La entidad deberá designar a una persona responsable, **un facultativo y un responsable de vigilancia**. Dichas designaciones deben ser comunicadas a la ACS de la Comunidad Autónoma.
- ✓ Disponer de un **Sistema de Gestión de la Calidad** con Procedimientos Operativos para garantizar el cumplimiento de las Guías de buenas prácticas para la aplicación de SoHO definidas en la *Guía EDQM* de tejidos y células (6.ª ed., capítulo 2)². Los procedimientos de los cuales deben disponer las entidades son: selección y evaluación de pacientes, preparación del paciente y extracción de sangre que garanticen un procedimiento de asepsia validado, información, elaboración del PRP desde la obtención de sangre hasta su aplicación, etiquetado, trazabilidad, seguimiento clínico de los pacientes y vigilancia, además de Procedimiento para comunicar la información periódica relativa a los datos de actividad a la ACS de la Comunidad Autónoma.
- ✓ Contar con un Sistema de **Gestión de la Documentación en formato electrónico mediante un sistema informatizado** que garantice siempre el mantenimiento de los registros de todo el proceso y el cumplimiento de la legislación EU y nacional de Protección de Datos. El sistema de recogida y custodia de la información relativa a sus actividades tiene que ser de acceso restringido y confidencial.
- ✓ Procedimiento para **comunicar la información periódica** relativa a los datos de actividad a la ACS de la Comunidad Autónoma.
- ✓ Se facilitará al paciente **informe de fin de proceso/procedimiento** donde consta la aplicación de SoHO e **información que garantice la trazabilidad** de este.
- ✓ **Disponer de un sistema de biovigilancia para la notificación de eventos adversos y reacciones adversas** y su gestión, en base a lo especificado en la legislación en materia de SoHO vigente en España y en el Sistema Nacional de Biovigilancia.

11.5 Requisitos para la autorización de preparados de PRP

La incorporación del PRP al ámbito de aplicación del Reglamento (UE) 2024/1938 supone un cambio de paradigma en su evaluación regulatoria. Frente al modelo previo, centrado fundamentalmente en la autorización de centros y procedimientos, el Reglamento introduce un sistema específico de **autorización de preparados de SoHO**, basado en la demostración de su calidad, seguridad y eficacia en una indicación clínica específica mediante una evaluación científico-técnica proporcionada al riesgo del preparado.

En este contexto, la ONT creó en diciembre de 2023 el **Comité de Evaluación de la Innovación en Sustancias de Origen Humano (CEI-SoHO)**^{viii}, dependiente de la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y coordinado por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Su objetivo es proporcionar apoyo científico y técnico a las autoridades competentes para la evaluación de nuevos preparados SoHO, garantizando criterios homogéneos, transparentes y basados en la evidencia científica en todo el territorio nacional.

La creación del CEI-SoHO resulta especialmente relevante para el PRP dado el elevado número de procedimientos, la importante heterogeneidad existente entre los diferentes sistemas de obtención y procesamiento, así como la rápida incorporación de nuevas indicaciones clínicas. Desde su constitución, el Comité ha evaluado numerosos expedientes de PRP, desarrollando una metodología estandarizada de evaluación que permite analizar de forma objetiva las características del preparado, el proceso de fabricación, la evidencia clínica disponible y el perfil beneficio-riesgo.

De acuerdo con el Reglamento SoHO, la autorización de un preparado de PRP requiere la evaluación de, al menos, los siguientes aspectos:

- caracterización del preparado y definición de su indicación clínica;
- descripción y validación del proceso de obtención y procesamiento;
- sistema de gestión de calidad y controles de calidad del preparado;
- evaluación del beneficio-riesgo basada en la evidencia científica disponible;
- plan de seguimiento de resultados clínicos cuando la evidencia disponible sea insuficiente o el riesgo del preparado así lo requiera.

El Reglamento establece un enfoque **proporcionado al riesgo**, de forma que los preparados de SoHO bien establecidos y con amplia experiencia clínica podrán requerir un nivel de evidencia inferior al exigido para preparados innovadores o con modificaciones relevantes en el proceso de preparación o aplicación clínica. Este modelo resulta especialmente adecuado para el PRP, donde coexisten preparados ampliamente utilizados con nuevas tecnologías de procesamiento que requieren una evaluación individualizada antes de su incorporación a la práctica clínica.

Es importante señalar que el CEI-SoHO **no sustituye** a los **Comités de Ética de la Investigación (CEI)** ni a los **Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)**. Mientras estos últimos evalúan los aspectos éticos y metodológicos de los estudios clínicos, el CEI-SoHO proporciona una evaluación regulatoria y científico-técnica del propio preparado de SoHO y de su adecuación a los requisitos establecidos en el Reglamento. Ambas evaluaciones son, por tanto, complementarias y responden a finalidades distintas.

La experiencia acumulada por el CEI-SoHO en la evaluación de preparados de PRP sitúa a España en una posición de liderazgo para la implantación del nuevo modelo europeo de autorización de preparados de SoHO. Este modelo de evaluación centralizada tiene como finalidad generar progresivamente evidencia científica sobre los distintos preparados e indicaciones clínicas del PRP, facilitar la autorización de aquellos preparados que demuestren un perfil adecuado de calidad, seguridad y efectividad, y promover un marco regulatorio armonizado que garantice su obtención, procesamiento, almacenamiento, distribución y aplicación en centros debidamente autorizados.

^{viii} <https://www.ont.es/informacion-a-los-profesionales-4/soho/cei-soho/>

Asimismo, este enfoque permitirá reducir la variabilidad existente entre procedimientos, favorecer la estandarización de los preparados y facilitar una transición ordenada desde el marco regulatorio previo hacia un sistema basado en el riesgo, la evidencia científica y la mejora continua de la práctica clínica.

Los ES que deseen obtener-procesar-liberar y distribuir muestras para PRP, así como las entidades que prepararán PRP para aplicarlos en el mismo centro, deberán contar con la autorización de cada preparado de SoHO para cada una de las indicaciones clínicas en las que vaya a utilizarse. Esta autorización se refiere al preparado y no supone una nueva autorización de la entidad o del establecimiento por cada indicación. Para la autorización de dichos preparados deberán utilizar la metodología GAPP^{ix} y solicitar una autorización a la autoridad competente de SoHO, previo informe técnico del Comité para la Evaluación de la Innovación de la ONT (CEI-SoHO)^x

Siguiendo el procedimiento establecido en cada Comunidad Autónoma, dicha solicitud se deberá presentar a la Autoridad Competente en Materia de SoHO de la Comunidad Autónoma, que recabará el informe técnico del CEI-SoHO.

Conforme al acuerdo de la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del SNS, la evaluación de los preparados de SoHO previa a su autorización se realiza de forma centralizada, por lo que el informe técnico del CEI-SoHO es preceptivo, pero no vinculante. La decisión sobre la autorización corresponde a la Autoridad Competente en materia de SoHO de la Comunidad Autónoma, que resolverá teniendo en cuenta dicho informe.

Cuando un preparado de PRP ya haya sido autorizado en otro establecimiento de SoHO, del mismo o de otro Estado miembro, la ACS podrá autorizarlo en un nuevo establecimiento mediante un procedimiento simplificado, conforme al artículo 20.3 del Reglamento SoHO, siempre que verifique, con el consentimiento de los establecimientos implicados, que las actividades y las fases de procesamiento se realizan de forma que los resultados sean equivalentes a los del establecimiento en el que se autorizó por primera vez, es decir, que se utiliza un proceso y unas especificaciones equivalentes. Esta vía resulta especialmente relevante en el PRP, por el elevado número de entidades y establecimientos implicados y el uso extendido de procesos estandarizados.

La valoración de los recursos necesarios para aplicar este modelo resulta imprescindible. El PRP se utiliza en numerosas especialidades, tanto en el ámbito público como en el privado, y el número potencial de expedientes de autorización por entidad, preparado e indicación es elevado. Para que el procedimiento sea viable, la autorización de entidades y preparados se abordará de forma progresiva, primando siempre la garantía del suministro, y se apoyará en la vía de equivalencia descrita en el párrafo anterior, en la evaluación técnica centralizada del CEI-SoHO y en criterios homogéneos de evaluación. La gestión de las solicitudes se canalizará a través de la Plataforma SoHO de la UE, lo que permitirá ordenar los expedientes y evitar duplicidades. La estructura administrativa y los recursos humanos necesarios para la recepción, instrucción, evaluación, seguimiento, modificación, suspensión y retirada de estas autorizaciones se abordarán en la normativa de desarrollo del Reglamento SoHO y en el seno de la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del SNS.

^{ix} <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/07/Guia-Autorizacion-de-Procesos-de-Preparacion-en-ET-1.pdf>

^x <https://www.ont.es/informacion-a-los-profesionales-4/soho/cei-soho/>

12. APLICACIÓN EN EL SER HUMANO

No obstante, el grado de evidencia científica, la estandarización de los procedimientos y el nivel de consolidación clínica son variables en función de cada indicación. Por ello, la utilización del PRP deberá realizarse para indicaciones clínicas específicamente evaluadas y autorizadas, atendiendo a las características del preparado, su perfil beneficio-riesgo, la evidencia científica disponible y las correspondientes guías de práctica clínica.

Con el fin de facilitar la consulta y la actualización periódica del documento, las aplicaciones clínicas del PRP se desarrollan en Módulos específicos por especialidades, en los que se recogen las indicaciones, el estado de la evidencia científica y las principales consideraciones para su utilización. Los módulos se centran en la evidencia científica disponible, las indicaciones clínicas y las consideraciones específicas de cada ámbito asistencial, evitando reproducir requisitos regulatorios transversales que son de obligado cumplimiento para cualquier preparado de SoHO, con independencia de la especialidad clínica en la que se utilice. Las referencias citadas en los módulos se recogen, con numeración única para todo el documento, en el apartado REFERENCIAS.

Los establecimientos que deseen obtener-procesar-liberar y distribuir PRP, así como las entidades que preparen PRP para aplicarlos en el mismo centro, deberán contar con la autorización de cada preparado de SoHO para cada una de las indicaciones clínicas en las que vaya a utilizarse; esta autorización se refiere al preparado y no supone una nueva autorización de la entidad o del establecimiento por cada indicación. Para la autorización de dichos preparados deberán utilizar la metodología GAPP y solicitar una autorización a la ACS de su Comunidad Autónoma, para la que será necesario el informe técnico previo del CEI-SoHO, de carácter preceptivo y no vinculante. La entidad dirigirá siempre la solicitud a la autoridad competente de su Comunidad Autónoma, siguiendo el procedimiento que esta tenga establecido, y será la Comunidad Autónoma la que solicite el informe técnico del CEI-SoHO.

Los módulos tienen carácter evolutivo y se irán actualizando y ampliando mediante la incorporación progresiva de nuevas especialidades y áreas clínicas, a medida que se amplíen las indicaciones del PRP y exista evidencia suficiente que permita sustentar su evaluación y autorización.

En la aplicación alogénica deberá valorarse la conservación de muestras de retención del donante. A falta de un requisito nacional específico para el PRP, la decisión sobre su conservación y su duración se adoptará mediante una evaluación documentada del riesgo, atendiendo al tipo de preparado y al tipo de donante, conforme al criterio recogido en la Guía EDQM de tejidos y células (6.ª ed.)², que recomienda conservar las muestras durante al menos un año después de la distribución del último preparado obtenido de ese donante. La guía de componentes sanguíneos³ no establece una recomendación equivalente sobre el producto acabado.

ANEXO 1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

La evaluación de los criterios que se recogen en este anexo y la decisión sobre la aptitud del donante o de la persona de la que se obtiene la sangre para uso autólogo corresponden a la entidad SoHO que realiza la obtención y el procesamiento, a través de un profesional sanitario cualificado, sin perjuicio de la obligación del médico prescriptor de aportar la información clínica necesaria (indicación, antecedentes relevantes y tratamientos en curso) y de la responsabilidad compartida en el seguimiento del paciente. Estos criterios son de aplicación obligatoria a los donantes para uso alogénico. En el uso autólogo, a la persona de la que se obtiene la sangre le son de aplicación el consentimiento informado, las determinaciones del Anexo 2 y los criterios relativos a su seguridad durante la extracción; el resto tiene carácter orientativo, conforme a lo indicado en el apartado 3.2.

Tabla 1. Criterios de selección, inclusión y exclusión para la obtención de PRP en donante adulto y en sangre de cordón umbilical (SCU).

CATEGORÍA	CRITERIO
1. Criterios Generales de Inclusión	Buen estado de salud.
	Peso ≥ 50 kg (para adultos).
	Consentimiento informado.
	Edad 18-60 años para el donante alogénico. En el uso autólogo podrán obtenerse preparados de PRP en población pediátrica cuando exista indicación clínica, con el consentimiento de los representantes legales y previa evaluación individualizada del riesgo.
2. Criterios Generales de Exclusión	Riesgo de infección por VIH, VHB, VHC, sífilis y, opcionalmente, los propios de la donación de sangre de su Comunidad.
	Infección activa.
	Antecedentes oncológicos.
	Xenotrasplantes, conforme a los criterios de exclusión vigentes para la donación de sangre.
	Conductas de riesgo recientes, conforme a los criterios vigentes de donación de sangre, que incluyen las situaciones de riesgo de transmisión de VIH, VHB y VHC.
3. Funcionalidad plaquetaria*	Tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes, AINEs.
	Vacunas con virus vivos atenuados.
	Recuento plaquetario adecuado.
4. Específicos SCU	Peso cordón >85 g.
	Tiempo máximo 48 h (hasta 80 h si validado).
	Ausencia coágulos.
	Procesamiento de colecta estandarizado.
	Serologías maternas obligatorias para banco de cordón clínico.
	SCU no apta para TPH si protocolo.
5. Control de calidad	Validación concentración, volumen, activación.
	Control microbiológico, trazabilidad.
	Protocolos estabilidad.

*Nota: *La funcionalidad plaquetaria constituye un requisito de calidad del preparado y no un criterio de selección del donante.*

ANEXO 2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

1. Determinaciones analíticas en el adulto (uso autólogo o donación alogénica)

Las determinaciones que se recogen en este anexo siguen los criterios de la Guía EDQM de componentes sanguíneos (22.ª ed., capítulo 10)³ y de la Guía EDQM de tejidos y células (6.ª ed., capítulo 7)², junto con los criterios de selección de donantes y de verificación de las donaciones establecidos en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión^{xi}, en tanto no se adapte al Reglamento SoHO, y se entienden sin perjuicio de las directrices técnicas del ECDC, que prevalecerán en caso de discrepancia. Ambas guías coinciden en el cribado serológico del VIH, el VHB y el VHC; la Guía de tejidos y células exige además la determinación de *Treponema pallidum* y de anti-HBc (esta última no es necesaria si se emplea NAT de alta sensibilidad para el VHB) y, conforme a las directrices técnicas del ECDC que serán de aplicación a partir del 7 de agosto de 2027, el cribado mediante NAT de VIH, VHB y VHC en los donantes vivos. En la donación alogénica las determinaciones son obligatorias y deben ser negativas antes de la liberación del preparado. En el uso autólogo con almacenamiento o cultivo del preparado se aplican las mismas determinaciones serológicas que en la donación alogénica; un resultado positivo no impide necesariamente el procesamiento y la reaplicación al propio donante, siempre que se garanticen el almacenamiento segregado, la ausencia de riesgo de contaminación cruzada y la trazabilidad diferenciada. En el uso autólogo inmediato el alcance de las determinaciones podrá ajustarse mediante una evaluación documentada del riesgo. La muestra para el cribado se obtendrá en el momento de la donación o, cuando ello no sea posible, dentro de los 7 días anteriores o posteriores.

Tabla 1. Determinaciones analíticas en el adulto para uso autólogo o donación alogénica.

DETERMINACIÓN	USO AUTÓLOGO	DONACIÓN ALOGÉNICA	CRITERIO EDQM
Anti-VIH 1/2 (preferiblemente ensayo combinado antígeno/anticuerpo de 4.ª o 5.ª generación)	Obligatoria cuando el preparado se almacena o se cultiva; en el uso autólogo inmediato su alcance puede ajustarse mediante evaluación documentada del riesgo	Obligatoria; resultado negativo antes de la liberación	Sangre, §10.5.1.2; tejidos y células, Tabla 7.1 (6.ª ed.)
HBsAg	Obligatoria cuando el preparado se almacena o se cultiva	Obligatoria; resultado negativo antes de la liberación	Sangre, §10.5.1.2; tejidos y células, Tabla 7.1 (6.ª ed.)
Anti-HBc	Obligatoria cuando el preparado se almacena o se cultiva	Obligatoria conforme a la Guía de tejidos y células; si el resultado es reactivo, determinación de ADN del VHB con método de alta sensibilidad	Tejidos y células, Tabla 7.1 (6.ª ed.); sangre, §10.5.3

^{xi} <https://www.boe.es/eli/es/rd/2005/09/16/1088/con>

DETERMINACIÓN	USO AUTÓLOGO	DONACIÓN ALOGÉNICA	CRITERIO EDQM
Anti-VHC	Obligatoria cuando el preparado se almacena o se cultiva	Obligatoria; resultado negativo antes de la liberación	Sangre, §10.5.1.2; tejidos y células, Tabla 7.1 (6.ª ed.)
Sífilis (anticuerpos frente a <i>Treponema pallidum</i>)	Obligatoria cuando el preparado se almacena o se cultiva	Obligatoria	Tejidos y células, Tabla 7.1 (6.ª ed.); sangre, §10.5.3
NAT para VIH, VHB y VHC	Según evaluación documentada del riesgo	Obligatoria a partir del 7 de agosto de 2027, conforme a las directrices técnicas del ECDC; hasta entonces, exigible cuando lo requiera la autoridad nacional, muy recomendable con carácter general y necesaria si se emplea un ensayo serológico de 3.ª generación o si existe hemodilución superior al 50 %	Sangre, §10.5.2; tejidos y células, Tabla 7.1 y §7.3.1 (6.ª ed.)
Otros marcadores según la situación epidemiológica (anti-HTLV I/II, ARN del VHE, malaria, <i>Trypanosoma cruzi</i>, virus del Nilo Occidental)	No procede con carácter general	Según la situación epidemiológica y los requisitos nacionales	Sangre, §10.5.3 y §10.5.4
Grupo ABO y RhD	No exigible	Obligatoria en los preparados alogénicos destinados a uso tópico o inyectable	Sangre, tabla 7A-1
Hemograma con recuento de plaquetas	Recomendable como valor basal del donante	Recomendable como valor basal del donante	Caracterización del donante y control de calidad del preparado
Control microbiológico del preparado	Obligatorio por lote cuando el procesamiento no se realiza en sistema cerrado	Obligatorio por lote cuando el procesamiento no se realiza en sistema cerrado	Sangre, tabla 7A-1 y GPG 6.6

Nota. En los preparados alogénicos, la Guía EDQM de componentes sanguíneos recomienda una cuarentena de 4 meses y la repetición de las determinaciones en una donación posterior del mismo donante antes de la liberación; dicha cuarentena puede no ser necesaria cuando el cribado inicial incluye NAT y existen criterios de selección y de seguimiento del donante que cubran el riesgo de periodo ventana (capítulo 7, monografía A-1).

2. Determinaciones analíticas en la donación de sangre de cordón umbilical

Las determinaciones analíticas que deben realizarse en la donación de sangre de cordón umbilical (SCU), tanto en la madre como en la unidad, se recogen en la Tabla 2. Siguen los capítulos 7 y 26 de la Guía EDQM de tejidos y células (6.ª ed.)², que considera la muestra materna prueba subrogada del estado infeccioso de la unidad y exige que se obtenga dentro de los 7 días anteriores o posteriores a la recogida, y el capítulo 10 de la Guía EDQM de componentes sanguíneos³ en lo relativo al cribado de marcadores de infección. Los resultados del cribado materno deben estar disponibles antes de la liberación de la unidad.

Tabla 2. Determinaciones analíticas en la donación de sangre de cordón umbilical (muestra materna y unidad).

DETERMINACIÓN	MUESTRA	CRITERIO EDQM
Anti-VIH 1 y 2, HBsAg y anti-HBc, anti-VHC y sífilis (Treponema pallidum)	Muestra materna obtenida dentro de los 7 días anteriores o posteriores a la recogida de la unidad	Tejidos y células, §7.2.1 y Tabla 7.1 (6.ª ed.)
Agentes adicionales exigidos por la normativa nacional o por la endemia local	Muestra materna	Tejidos y células, G7.1 y §7.8 (6.ª ed.)
NAT para VIH, VHB y VHC	Muestra materna; en el recién nacido cuando se sospeche infección materna	Tejidos y células, Tabla 7.1 (6.ª ed.)
Historia médica y genética de la familia del recién nacido	Donante (unidad de SCU)	Tejidos y células, §26.3 (6.ª ed.)
Control microbiológico de la unidad (aerobios, anaerobios y hongos, con sistema validado)	Unidad de SCU	Tejidos y células, §26.8 y capítulo 12 (6.ª ed.)
Recuento celular, recuento de plaquetas y viabilidad	Unidad de SCU	Control de calidad del preparado (tejidos y células, §26.8, 6.ª ed.)

3. Algoritmo de actuación ante resultados positivos

3.1. Resultado reactivo en el cribado inicial

En todo caso se aplicarán las directrices técnicas del ECDC vigentes en cada momento para la prevención de la transmisión de infección por el VIH, el VHB y el VHC a través de SoHO, así como las recomendaciones que las sustituyan o complementen. Las determinaciones y el algoritmo que siguen se entienden sin perjuicio de dichas guías, que prevalecerán en caso de discrepancia.

El cribado inicial se realiza mediante determinación serológica. Ante un resultado reactivo, se repetirá la determinación y se realizará prueba de confirmación conforme al algoritmo diagnóstico del laboratorio de referencia, incluyendo prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAT), cuando proceda. Hasta disponer del resultado de confirmación, el preparado permanecerá en cuarentena y no podrá liberarse.

Donación alogénica: la confirmación de un resultado positivo excluye la donación. El preparado se descartará conforme al procedimiento de eliminación del establecimiento. Se informará al donante en los términos previstos en el consentimiento informado y se le derivará para valoración clínica, activándose en su caso las obligaciones de notificación previstas en el capítulo de biovigilancia y las de comunicación a la ACS. El descarte de un preparado por un resultado serológico positivo no constituye por sí mismo una notificación de biovigilancia, salvo que el preparado se hubiera aplicado previamente.

Obtención para uso autólogo: un resultado positivo no constituye por sí mismo una contraindicación absoluta. La obtención y la aplicación podrán realizarse bajo criterio justificado y documentado del médico responsable, con etiqueta de RIESGO BIOLÓGICO, procesamiento segregado, medidas de prevención de la contaminación cruzada y almacenamiento diferenciado. Se informará al paciente del hallazgo y se le derivará para valoración y tratamiento.

3.2. Resultados indeterminados o hallazgos incidentales

Se repetirá la determinación en una nueva muestra y, de persistir la indeterminación, se actuará como ante un resultado positivo a efectos de liberación del preparado hasta su resolución.

3.3. Sangre de cordón umbilical

Se aplicará el mismo algoritmo a las serologías maternas, con exclusión de la unidad en caso de confirmación, conforme a los estándares aplicables a los bancos de SCU.

ANEXO 3. DEFINICIONES DE LOS COMPONENTES SANGUÍNEOS PARA USO NO TRANSFUSIONAL

En este anexo se recogen las definiciones propuestas para los componentes sanguíneos destinados a uso no transfusional. El marco de referencia es el capítulo 33 de la Guía EDQM de tejidos y células¹, que clasifica los preparados plaquetarios por su contenido leucocitario y de fibrina. Sobre esa base, las definiciones se han tomado del Anexo I (Non transfusional hemotherapy products. Definitions) del Investigational Medicinal Product Dossier del ensayo PRePED, elaborado por la Unidad de Hemoterapia No Transfusional del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda²⁰⁴.

Además de la clasificación de la EDQM, el presente anexo ordena los preparados por concentración plaquetaria y leucodepleción. Las siglas se mantienen en su forma inglesa por ser las de uso internacional. Sangre total (WB, whole blood): sangre del paciente sin procesar, recogida en un contenedor (tubo o bolsa) con o sin anticoagulante. La sangre total contiene células, proteínas, iones, oligoelementos y agua, en la misma proporción que la sangre circulante.

- Suero: fracción líquida obtenida tras la centrifugación fuerte de sangre total recogida sin anticoagulante, es decir, de sangre total coagulada. El suero no contiene células ni proteínas de la coagulación, como el fibrinógeno; sí contiene el resto de proteínas, iones, oligoelementos y agua.
- Plasma pobre en plaquetas (PPP): fracción líquida obtenida tras la centrifugación fuerte de sangre total recogida con anticoagulante. El PPP no contiene células (hematocrito < 1 % y leucocitos < $1 \times 10^9/L$), pero sí las proteínas de la sangre total —incluidos los factores de la coagulación—, iones, oligoelementos y agua. El PPP puede obtenerse también mediante técnicas de aféresis.
- Plasma pobre en plaquetas leucodeplecionado (LD-PPP): igual que el PPP, pero con un contenido máximo de 1×10^6 leucocitos por unidad, según se define para un componente sanguíneo leucodeplecionado (3).
- Plasma rico en plaquetas (PRP): fracción líquida obtenida tras la centrifugación suave de sangre total recogida con anticoagulante, de modo que la mayor parte de los hematíes y leucocitos sedimentan y se retiran, mientras que la mayoría de las plaquetas permanecen en el plasma sobrenadante. La concentración plaquetaria del PRP no está bien definida; en España se define como una concentración de plaquetas superior al recuento plaquetario basal del paciente (1,3). Habitualmente la definición de PRP no considera la contaminación por leucocitos o hematíes. El PRP puede obtenerse también mediante técnicas de aféresis. El PRP fresco suele mezclarse con calcio, trombina u otros «activadores» para inducir la liberación de los factores de crecimiento plaquetarios en el momento de su uso. Además de estos métodos químicos de liberación, se emplean métodos físicos, como los ciclos de congelación/descongelación del PRP (véase lisado plaquetario, más adelante).
- Plasma rico en plaquetas de alta concentración (HC-PRP): PRP con una concentración de plaquetas $> 700 \times 10^9/L$. Idealmente, con baja contaminación por hematíes (hematocrito < 1 %) y un recuento leucocitario < $10 \times 10^9/L$. Definición propuesta por los investigadores del ensayo PRePED²⁰⁴.
- Plasma rico en plaquetas de baja concentración (LC-PRP): PRP con una concentración de plaquetas > 100 y $< 700 \times 10^9/L$. Definición propuesta por los investigadores del ensayo PRePED²⁰⁴.

- Plasma rico en plaquetas de alta concentración y leucodeplecionado (HC-LD-PRP): igual que el HC-PRP, pero con un contenido máximo de 1×10^6 leucocitos por unidad, según se define para un componente sanguíneo leucodeplecionado (3).
- Capa leucoplaquetaria (buffy coat): preparado sanguíneo obtenido tras la centrifugación de sangre total recogida con anticoagulante, en el que se recoge la capa blanquecina situada entre el plasma y los hematíes. Esta capa contiene la mayor parte de los leucocitos (concentración superior a 20×10^6 leucocitos/ml) y de las plaquetas, y habitualmente una elevada contaminación por hematíes (hematocrito superior al 1 %).
- Cola de fibrina (fibrin glue): gel obtenido tras la coagulación del PPP mediante un reversor del anticoagulante, como los compuestos de calcio, o una proteína procoagulante, como la trombina.
- Cola plaquetaria (platelet glue): gel obtenido tras la coagulación del PRP mediante un reversor del anticoagulante, como los compuestos de calcio, o una proteína procoagulante, como la trombina.
- Fibrina rica en plaquetas (PRF): preparado obtenido a partir de sangre recogida en tubos sin anticoagulante y centrifugada de inmediato, en el que las plaquetas quedan atrapadas en un coágulo de fibrina situado entre el plasma pobre en plaquetas sobrenadante y los hematíes sedimentados. Según su contenido leucocitario se distingue entre fibrina rica en plaquetas pura (P-PRF) y fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF). El coágulo puede aplicarse también en forma de membrana (capítulo 33 de la Guía EDQM de tejidos y células¹).
- Lisado de plasma rico en plaquetas (PRP-L): componente sanguíneo obtenido tras la congelación y descongelación del PRP sin ningún preparado crioprotector. Las proteínas contenidas en las plaquetas se liberan al plasma tras los ciclos de congelación/descongelación, obteniéndose un plasma rico en factores de crecimiento plaquetarios. El lisado plaquetario se utiliza como aditivo de cultivo celular, en sustitución del suero fetal bovino (FBS), y también para uso clínico autólogo, en lugar del PRP «fresco» activado.
- Lisado leucodeplecionado de plasma rico en plaquetas (PRP-LD-L): igual que el PRP-L, pero con un contenido máximo de 1×10^6 leucocitos por unidad, según se define para un componente sanguíneo leucodeplecionado (3).
- Crioprecipitado (Cryo): precipitado «turbio» obtenido tras la centrifugación fuerte de PPP previamente descongelado a 4 °C durante 8-10 horas. El precipitado resultante, una vez retirado el plasma sobrenadante, es rico en fibrina, factor de Von Willebrand (VW) y factores de la coagulación VIII y XIII. Este preparado se conserva igualmente congelado. El crioprecipitado puede coagularse con calcio o trombina para obtener una cola de crioprecipitado (Cryo glue).
- Plasma criodeplecionado (Cryodepleted PPP): plasma resultante tras la obtención del crioprecipitado. Contiene lo mismo que el PPP, excepto el fibrinógeno y los factores VW, VIII y XIII de la coagulación.

MÓDULO 1. APLICACIÓN EN OFTALMOLOGÍA

La revisión de la evidencia que se recoge en este módulo no sustituye a la autorización de los preparados. Con independencia del nivel de evidencia disponible para cada indicación, todo preparado de PRP debe estar autorizado para la indicación clínica concreta en la que vaya a utilizarse, conforme al procedimiento descrito en el apartado 11.5, y su preparación debe estar previamente estandarizada y validada por la entidad. Los colirios de suero constituyen un caso particular por ser el único de este ámbito con monografía propia en la Guía EDQM de componentes sanguíneos¹ (22.ª ed., capítulo 7, monografía A-1). Dicha monografía fija las especificaciones del preparado y facilita la evaluación beneficio-riesgo de la solicitud, pero no exime de la autorización: como el resto de los derivados sanguíneos para uso no transfusional, se consideran SoHO no contempladas expresamente en las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE y les resulta aplicable el mismo régimen de autorización por indicación. La información recogida en este módulo tiene por finalidad orientar esa evaluación, no anticipar su resultado.

En oftalmología, estos preparados se han utilizado principalmente en el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular (ESO) caracterizadas por alteraciones en los mecanismos de cicatrización epitelial o disfunción de la película lagrimal. El interés por estas terapias se basa en el hecho de que muchos de los factores presentes en la sangre humana (factores de crecimiento, citocinas, proteínas plasmáticas y otros) comparten similitudes funcionales con componentes fisiológicos de la lágrima, lo que permite utilizar estos derivados como sustitutos biológicos capaces de favorecer la restauración de la homeostasis de la superficie ocular³⁶.

Entre los **derivados hemáticos** utilizados con mayor frecuencia en la práctica clínica se incluyen los **derivados séricos** y los **derivados plaquetarios** como el **plasma rico en plaquetas (PRP)**, que puede ser activado mediante un lisado con ciclos de congelación-descongelación (**e-PRP: eye-PRP**) o el activado con cloruro cálcico (CaCl_2), generando un **preparado rico en factores de crecimiento (PRGF)**, así como otros preparados biológicos obtenidos a partir de donantes humanos o de fuentes perinatales como la sangre de **cordón umbilical**. La denominación y las características de cada uno de estos preparados se corresponden con las definiciones del Anexo 3 de este documento, coherentes con el capítulo 33 de la Guía EDQM de tejidos y células¹.

En las últimas décadas, el uso de estos preparados ha experimentado un crecimiento notable, impulsado tanto por el aumento del conocimiento sobre los mecanismos biológicos implicados en la regeneración tisular como por el desarrollo de nuevas técnicas de procesamiento de productos biológicos de origen humano.

No obstante, la literatura científica disponible muestra una considerable heterogeneidad en relación con los protocolos de preparación utilizados, la composición biológica de los distintos derivados y las indicaciones clínicas descritas. Esta variabilidad dificulta la comparación entre estudios y limita la posibilidad de establecer recomendaciones clínicas basadas en evidencia uniforme.

Los preparados de PRP, tanto autólogos como alogénicos, deberán obtenerse y utilizarse conforme al marco regulatorio establecido por el Reglamento SoHO, con la excepción de los preparados autólogos aplicados durante el mismo acto quirúrgico, de conformidad con las exclusiones previstas en dicho Reglamento.

1. Histórico del uso de derivados hemáticos en oftalmología

El uso de preparados derivados de la sangre en medicina tiene una larga tradición histórica. Sin embargo, su aplicación en oftalmología como terapia dirigida específicamente a la superficie ocular comenzó a desarrollarse de forma más sistemática a partir de la segunda mitad del siglo XX.

Uno de los primeros hitos relevantes en este campo fue la introducción del **suero autólogo como tratamiento para ESO⁴³**, basado en la observación de que el suero humano contiene múltiples componentes presentes también en la lágrima fisiológica, incluyendo factores de crecimiento, vitaminas, inmunoglobulinas y proteínas adhesivas implicadas en la homeostasis de la superficie ocular.

A partir de estas observaciones iniciales, diversos estudios clínicos comenzaron a evaluar el uso de suero autólogo en el tratamiento de pacientes con enfermedad de ojo seco, defectos epiteliales persistentes y otras patologías caracterizadas por alteraciones en los mecanismos de regeneración epitelial. Con el tiempo, estas aplicaciones se fueron extendiendo y consolidando como una opción terapéutica en casos refractarios a tratamientos convencionales.

Posteriormente, el interés científico se amplió hacia otros derivados hemáticos con potencial regenerativo, en particular los **derivados plaquetarios**. Las plaquetas contienen en sus gránulos alfa una amplia variedad de factores de crecimiento implicados en la reparación tisular, incluyendo el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) o el factor de crecimiento epidérmico (EGF), entre otros.

El desarrollo de técnicas destinadas a concentrar plaquetas a partir de sangre periférica permitió la aparición de nuevos preparados como el **e-PRP²³** y el **PRGF²⁹**, utilizados en diferentes áreas de la medicina regenerativa.

En oftalmología, estos derivados comenzaron a utilizarse inicialmente en el tratamiento de ESO y posteriormente se exploraron aplicaciones adicionales en cirugía corneal y reconstructiva. Más recientemente, algunos estudios han investigado el uso de matrices o membranas derivadas de concentrados plaquetarios como biomateriales en cirugía ocular^{24,25,37,38} e inyecciones en glándula lagrimal²⁸.

En paralelo, el desarrollo de bancos de tejidos y sistemas de procesamiento de productos biológicos ha permitido explorar el uso de **derivados alogénicos**, incluyendo preparados obtenidos a partir de suero de donantes adultos o de sangre de cordón umbilical (SCU). Estos preparados han ampliado las posibilidades terapéuticas en aquellos pacientes en los que no es posible obtener derivados autólogos.

En los últimos años, el campo de las terapias biológicas ha continuado evolucionando hacia enfoques más amplios dentro de la medicina regenerativa ocular. En este contexto, algunos estudios han explorado también el potencial de determinados derivados hemáticos en otras áreas de la oftalmología, incluyendo su uso como adyuvantes en cirugía vitreoretiniana o su posible papel en estrategias neuroprotectoras para enfermedades degenerativas oculares³⁷.

Aunque muchas de estas aplicaciones se encuentran todavía en fases iniciales de investigación, reflejan el creciente interés por el potencial terapéutico de los derivados biológicos de origen humano en el ámbito de la oftalmología.

MENSAJES CLAVE

- *El uso de derivados hemáticos en oftalmología se inició con la introducción del **suero autólogo** como alternativa terapéutica en la enfermedad de ojo seco.*
- *Posteriormente se ampliaron las indicaciones a múltiples enfermedades de la superficie ocular, incluyendo **defectos epiteliales persistentes y queratopatía neurotrófica**.*
- *El desarrollo de derivados plaquetarios como **e-PRP y PRGF** supuso una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento con derivados hemáticos.*
- *En los últimos años han surgido **nuevas formulaciones y derivados alogénicos**, incluyendo preparados obtenidos de **sangre de cordón umbilical**.*
- *A pesar de su creciente utilización, persisten retos importantes en **estandarización, caracterización biológica y generación de evidencia clínica robusta**.*

2. Indicaciones clínicas prioritarias

Los derivados hemáticos han sido utilizados en diversas ESO caracterizadas por alteraciones en los mecanismos de reparación epitelial, inflamación crónica o disfunción de la película lagrimal^{12,13,14,15,16}. Estos preparados biológicos contienen múltiples mediadores bioactivos, incluyendo factores de crecimiento, citocinas y proteínas plasmáticas que participan en los procesos de proliferación celular, migración epitelial, modulación inflamatoria y regeneración tisular^{35,36}.

Aunque existen diferentes tipos de derivados hemáticos con composiciones biológicas distintas, muchos comparten mecanismos de acción similares. Entre ellos se incluyen el **suero autólogo**, los **derivados plaquetarios**, así como preparados obtenidos a partir de **SCU u otras SOHO, como, a modo de ejemplo, la membrana amniótica**.

En la práctica clínica, la elección del tipo de derivado hemático utilizado suele depender de diversos factores, entre ellos la disponibilidad del preparado, la experiencia del equipo clínico y las infraestructuras existentes para su preparación. En muchas indicaciones descritas en la literatura se han utilizado diferentes tipos de preparados sin que exista evidencia concluyente que permita establecer la superioridad universal de uno sobre otro.

Enfermedad de ojo seco

La enfermedad de ojo seco constituye una de las indicaciones más frecuentes para el uso de derivados hemáticos en oftalmología. En estos pacientes, la alteración de la composición de la película lagrimal y el daño epitelial de la superficie ocular pueden beneficiarse del aporte de factores epiteliotróficos presentes en derivados sanguíneos. Conforme al enfoque de las recomendaciones TFOS DEWS III, la indicación no queda limitada a los cuadros más graves, sino que se orienta a los mecanismos predominantes de la enfermedad en cada paciente¹⁸².

Diversos estudios clínicos y revisiones sistemáticas han demostrado que el uso de **suero autólogo** puede mejorar tanto los síntomas como los signos clínicos en pacientes con enfermedad de ojo seco, especialmente en aquellos casos refractarios a los tratamientos convencionales^{17,18,19,21}.

Además del suero autólogo, algunos estudios han evaluado el uso de **derivados plaquetarios como e-PRP o PRGF**, que aportan concentraciones elevadas de factores de crecimiento y mediadores

antiinflamatorios que podrían contribuir a la restauración de la homeostasis de la superficie ocular^{27,30,32,32}.

Defectos epiteliales persistentes

Los defectos epiteliales persistentes de la córnea representan otra indicación frecuente para el uso de derivados hemáticos. En estos casos, la alteración de los mecanismos de regeneración epitelial puede conducir a una cicatrización retardada o incompleta de la superficie corneal.

El uso de derivados sanguíneos puede favorecer la migración y proliferación de las células epiteliales corneales mediante la liberación de factores de crecimiento implicados en los procesos de reparación tisular.

Tanto el **suero autólogo** como los **derivados plaquetarios**, incluyendo ePRP y PRGF, han sido utilizados en este contexto clínico como tratamiento adyuvante para estimular la reepitelización corneal^{20,23,29,185}

Queratopatía neurotrófica

La queratopatía neurotrófica se caracteriza por una alteración de la innervación corneal que conduce a una disminución de la sensibilidad corneal y a un deterioro de los mecanismos de reparación epitelial.

En este contexto, los derivados hemáticos pueden aportar **factores epiteliotróficos y neurotróficos** que contribuyen a mejorar la cicatrización corneal y estabilizar la superficie ocular^{35,36}.

Tanto el suero autólogo como los derivados plaquetarios, incluidos ePRP y PRGF, se han utilizado en el tratamiento de esta patología, especialmente en fases moderadas o avanzadas de la enfermedad^{26,34}.

Otras indicaciones en superficie ocular

Además de las indicaciones previamente mencionadas, los derivados hemáticos han sido utilizados en otras patologías de la superficie ocular, entre ellas^{12,13,14,15,16,31}:

- erosiones corneales recurrentes
- queratopatía por exposición
- queratopatía asociada a cirugía ocular
- complicaciones de cirugía refractiva
- ESO asociada a enfermedades sistémicas autoinmunes, como conjuntivitis cicatrizantes o la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, entre otras.

En algunos casos, también se han investigado aplicaciones quirúrgicas mediante el uso de **matrices o membranas derivadas de concentrados plaquetarios**, que pueden emplearse como soporte biológico en procedimientos de reconstrucción de la superficie ocular.

Uso de derivados plaquetarios en cirugía vitreorretiniana

Aunque la mayor parte de las aplicaciones clínicas de los derivados hemáticos en oftalmología se han desarrollado en el ámbito de la superficie ocular, en los últimos años se han descrito nuevas aplicaciones en **cirugía vitreorretiniana**^{37,42}.

A pesar de que existen trabajos iniciales con la aplicación de suero autólogo en estas cirugías, su uso se ha extendido con el empleo de **membranas derivadas de PRGF** como biomaterial en cirugía de

agujero macular, especialmente en casos complejos o recidivantes. Estas matrices biológicas pueden actuar como soporte estructural y proporcionar un entorno rico en factores de crecimiento que favorece los procesos de reparación tisular y cierre del agujero macular.

Aunque los resultados publicados son prometedores, la evidencia disponible procede principalmente de series clínicas y estudios observacionales, por lo que se requieren investigaciones adicionales para establecer con mayor precisión el papel de estos biomateriales en cirugía vitreorretiniana.

MENSAJES CLAVE

- *Los derivados hemáticos se utilizan principalmente en **enfermedades de la superficie ocular con alteración de los mecanismos de reparación epitelial**.*
- *La enfermedad de ojo seco constituye una de las indicaciones más frecuentes para estos tratamientos.*
- *También se emplean en **defectos epiteliales persistentes y queratopatía neurotrófica**.*
- *Diferentes derivados hemáticos, incluyendo **suero autólogo, e-PRP y PRGF**, pueden utilizarse en las mismas indicaciones clínicas.*
- *La elección del preparado suele depender de **disponibilidad, experiencia clínica e infraestructura del centro**.*
- *Los derivados plaquetarios liberan factores de crecimiento tras la **activación de las plaquetas**, lo que contribuye a los procesos de reparación epitelial.*
- *Los derivados plaquetarios también se han utilizado como **adyuvantes biológicos en cirugía de agujero macular**, especialmente en casos complejos o recurrentes.*

3. Limitaciones metodológicas de la evidencia

A pesar del creciente número de estudios publicados sobre el uso de derivados hemáticos en oftalmología, la evidencia científica disponible presenta diversas limitaciones metodológicas que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados.

- **Heterogeneidad en los protocolos de preparación utilizados:** La **variabilidad** en el volumen de sangre utilizado, el número de plaquetas, las condiciones de centrifugación, el método de activación plaquetaria o la dilución del preparado puede generar preparados con composiciones biológicas diferentes.
- **Tamaños muestrales limitados y diseños heterogéneos:** Muchos estudios presentan diseños observacionales o ausencia de grupos control, lo que dificulta la extrapolación de los resultados.
- **Variabilidad en las indicaciones clínicas evaluadas:** No solo las distintas indicaciones, sino también las medidas de la eficacia de los tratamientos. En algunos casos se emplean variables subjetivas como la mejoría de los síntomas, mientras que en otros se utilizan parámetros clínicos objetivos relacionados con la integridad epitelial o la estabilidad de la película lagrimal.
- **Limitados datos de comparación de distintos derivados hemáticos entre sí:** En la mayoría de los casos, los preparados se evalúan frente a tratamientos convencionales o placebo, pero no entre diferentes preparaciones biológicas. Esta situación contribuye a que, en muchas indicaciones clínicas, no sea posible establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad de un derivado hemático concreto sobre otros.

- **Distintas características individuales de los pacientes:** Factores como la edad, la presencia de enfermedades sistémicas asociadas o el uso de tratamientos concomitantes, pueden influir en la composición biológica de los derivados autólogos obtenidos, lo que introduce una fuente adicional de variabilidad.

Estas limitaciones metodológicas deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de los estudios disponibles y subrayan la necesidad de desarrollar **ensayos clínicos bien diseñados** que permitan evaluar con mayor precisión la eficacia comparativa de los distintos derivados hemáticos.

MENSAJES CLAVE

- *La evidencia clínica disponible sobre derivados hemáticos presenta **importante heterogeneidad metodológica**.*
- *Existen **variaciones significativas en los protocolos de preparación** de los distintos derivados.*
- *Muchos estudios **no caracterizan completamente la composición biológica de los preparados utilizados**.*
- *Gran parte de la evidencia procede de **estudios observacionales o series de casos**.*
- *Existen **pocos ensayos que comparen directamente diferentes derivados hemáticos entre sí**.*
- *Es necesaria una mayor **estandarización de los protocolos y de las variables de resultado en investigación clínica**.*

4. Comparación entre derivados biológicos utilizados en oftalmología

La creciente utilización de derivados hemáticos y otras terapias biológicas en ESO ha motivado la realización de estudios comparativos entre distintos preparados. Estos trabajos han intentado explorar tanto las diferencias biológicas entre preparados como su posible impacto clínico en diversas patologías oftalmológicas.

Sin embargo, su interpretación debe realizarse con cautela. La comparación directa entre derivados está limitada por la heterogeneidad de los protocolos de preparación, por la diversidad de las poblaciones clínicas incluidas, la disparidad de las variables de resultado empleadas y el reducido tamaño muestral de la mayoría de los estudios; estas limitaciones se desarrollan en el apartado 3 de este módulo. Por ello, aunque algunos estudios sugieren posibles diferencias entre preparados, la evidencia disponible no permite establecer de forma concluyente la superioridad universal de ninguno de ellos.

Comparaciones biológicas entre distintos derivados

Diversos estudios experimentales han analizado la composición biológica de diferentes derivados hemáticos, comparando la presencia de factores de crecimiento, citocinas y mediadores inflamatorios.

Existen trabajos que sugieren que los derivados plaquetarios, como el e-PRP o el PRGF, pueden contener concentraciones elevadas de factores implicados en la proliferación celular, la migración epitelial y la reparación tisular. No obstante, la relevancia clínica de estas diferencias biológicas sigue siendo objeto de debate, ya que existen publicaciones que no encuentran tales diferencias.

Asimismo, algunos estudios han descrito diferencias en la composición entre suero autólogo y suero derivado de SCU, con concentraciones potencialmente mayores de determinados factores epiteliotróficos y neurotróficos en los preparados perinatales.

No obstante, la relación entre estas diferencias biológicas y los resultados clínicos observados en los pacientes no está completamente establecida.

El resumen de estos estudios se presenta en la Tabla 1.

Comparación entre suero autólogo y derivados alogénicos

Diversos ensayos clínicos han comparado el uso de suero autólogo con derivados alogénicos, incluyendo suero de donante adulto o suero derivado de SCU.

En general, estos estudios muestran que ambos tipos de preparados pueden mejorar los signos y síntomas de ESO. En algunos contextos se han descrito posibles ventajas biológicas del suero de SCU, probablemente relacionadas con su contenido en determinados factores tróficos.

Sin embargo, las diferencias clínicas observadas entre preparados no son consistentes entre estudios, lo que limita la posibilidad de establecer conclusiones definitivas.

En la práctica clínica, los derivados alogénicos representan una alternativa útil en pacientes en los que no es posible obtener preparados autólogos.

Comparación entre suero autólogo y derivados plaquetarios

Los derivados plaquetarios, como el e-PRP o el PRGF, han sido comparados con el suero autólogo en diversos estudios experimentales y clínicos.

Desde el punto de vista biológico, los derivados plaquetarios pueden aportar concentraciones elevadas de factores de crecimiento liberados tras la activación de las plaquetas. Estos mediadores están implicados en procesos de proliferación celular, migración epitelial y modulación inflamatoria.

Algunos estudios clínicos han sugerido una posible mejora en determinados parámetros clínicos con preparados plaquetarios en comparación con el suero autólogo. No obstante, los resultados no son uniformes entre estudios y las diferencias observadas no permiten establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad de un preparado sobre otro.

Tabla 1. Estudios comparativos entre derivados biológicos utilizados en oftalmología

Estudio (autor, año y referencia)	Comparación	Tipo de estudio	Indicación	Resultado principal
van der Meer PF et al. 2021 (189)	Suero autólogo vs suero alogénico	Ensayo piloto prospectivo, aleatorizado, doble ciego y cruzado; 19 pacientes incluidos	Ojo seco grave	Ambos preparados mostraron una eficacia y tolerabilidad comparables. No se observaron diferencias significativas entre el tratamiento autólogo y alogénico y los efectos adversos fueron leves y reversibles.
Janus J et al. 2024 (190)	Suero autólogo vs suero alogénico	Serie clínica comparativa; 5 pacientes previamente tratados con ambos preparados de forma secuencial	Ojo seco asociado a síndrome de Sjögren	En las cinco pacientes, el OSDI medio fue 68,71 después del tratamiento previo con suero autólogo y antes de iniciar el alogénico, y 30,49 tras el tratamiento con suero alogénico. Por el reducido tamaño muestral y el diseño secuencial, los resultados deben considerarse exploratorios.
Rodríguez Calvo-de-Mora M et al. 2022 (191)	Suero autólogo vs suero alogénico vs suero de cordón umbilical	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, unicéntrico, de tres brazos; 63 pacientes, 21 por grupo	Ojo seco grave	Los tres preparados produjeron una mejoría significativa de múltiples parámetros clínicos a lo largo del seguimiento. No se observó interacción significativa entre el tipo de suero y la evolución temporal, por lo que no se demostró superioridad de ninguno de ellos.
Yoon KC et al. 2007 (192)	Suero autólogo al 20% vs suero de cordón umbilical	Estudio prospectivo de casos y controles; 92 ojos de 48 pacientes	Ojo seco grave	Ambos tratamientos mejoraron los signos y síntomas. El suero de cordón produjo una mejoría significativamente mayor de los síntomas y de la queratoepiteliopatía a los 2 meses y, en pacientes con Sjögren, una mayor densidad de células caliciformes.
Kamble N et al. 2017 (193)	Suero de SCU vs suero autólogo (con tratamiento convencional como control)	Ensayo clínico aleatorizado y controlado; 105 ojos, 35 por grupo	Defecto epitelial tras queratoplastia	Tanto el suero autólogo como el suero de SCU favorecieron la reepitelización corneal frente al tratamiento convencional. El estudio evaluó si el suero de SCU aportaba ventajas adicionales sobre el autólogo.
Kumar A et al. 2023 (194)	Suero de sangre de cordón umbilical vs suero autólogo	Estudio prospectivo aleatorizado; 101 ojos	Ojo seco, quemadura química aguda y alergia ocular	Ambos tratamientos produjeron mejoría clínica. El suero de cordón mostró resultados favorables frente al suero autólogo en diferentes parámetros de restauración de la superficie ocular según la patología estudiada.
Metheetrairut C et al. 2022 (27)	PRP al 20% vs suero autólogo al 20%	Ensayo prospectivo, aleatorizado y doble enmascarado; 10 pacientes, comparación contralateral	Ojo seco	Cada paciente recibió PRP en un ojo y AS en el contralateral durante un mes. Ambos preparados mejoraron parámetros clínicos; el PRP mostró una eficacia no inferior al suero autólogo y presentó un perfil diferente de factores epiteliotróficos.

Estudio (autor, año y referencia)	Comparación	Tipo de estudio	Indicación	Resultado principal
Wróbel-Dudzińska D et al. 2023 (195)	PRP al 100% vs suero autólogo al 100%	Estudio intervencionista, comparativo y no aleatorizado; 22 pacientes/44 ojos	Ojo seco grave asociado a síndrome de Sjögren primario	Ambos tratamientos mejoraron diferentes signos y síntomas. El PRP mostró mejores resultados en algunos parámetros, incluida una mayor reducción del OSDI, aunque el carácter no aleatorizado del estudio limita la interpretación de una posible superioridad.
Kang MJ et al. 2023 (196)	PRP vs suero autólogo	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego; 38 pacientes randomizados	Ojo seco asociado a síndrome de Sjögren primario	Ambos tratamientos mejoraron significativamente la tinción corneal y conjuntival y el TBUT a las 4 y 12 semanas, sin diferencias significativas entre grupos. OSDI, Schirmer y citología de impresión no mostraron cambios significativos.
Jongkhajornpong P et al. 2024 (197)	PRP autólogo al 100% vs suero autólogo al 100%	Ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, doble enmascarado y de no inferioridad; 96 pacientes, 48 por grupo	Ojo seco moderado-grave	A las 4 semanas, el PRP al 100% fue no inferior al suero autólogo al 100% en la reducción del OSDI. No hubo diferencias significativas entre grupos en tinción de superficie ocular ni en los principales desenlaces secundarios.
Freire V et al. 2014 (198)	Suero autólogo vs PRP vs suero derivado de plasma rico en factores de crecimiento (s-PRGF)	Estudio experimental comparativo in vitro e in vivo	Cicatrización epitelial corneal	Los tres derivados promovieron la reepitelización. In vitro, AS y s-PRGF aceleraron especialmente la cicatrización; in vivo, el s-PRGF fue el único preparado que produjo heridas significativamente menores que el control desde el día 2,5.
Zhang Y et al. 2024 (199)	Diferentes terapias derivadas de componentes sanguíneos	Revisión sistemática y metaanálisis en red; 16 RCT, 898 pacientes	Ojo seco	PRP en colirio fue superior a lágrimas artificiales para tinción corneal; AS y suero de cordón fueron superiores para TBUT, y AS y PRP mejoraron OSDI frente a lágrimas artificiales. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes terapias hemáticas para Schirmer, tinción, TBUT u OSDI. El ranking SUCRA favoreció al suero de cordón para Schirmer/TBUT y al PRP para tinción/OSDI.
Mederle AL et al. 2025 (200)	PRP vs suero autólogo vs lágrimas artificiales	Revisión sistemática y metaanálisis; 17 estudios	Ojo seco	PRP y suero autólogo mostraron mayores mejoras de OSDI, TBUT y Schirmer que las lágrimas artificiales. Las comparaciones directas PRP-AS ofrecieron resultados variables, con tendencia favorable al PRP pero la importante heterogeneidad metodológica impide establecer una superioridad definitiva.

Evidencia global de síntesis comparativas

Los metaanálisis y revisiones sistemáticas disponibles sugieren que los derivados hemáticos, en general, pueden mejorar tanto los síntomas como los signos clínicos de enfermedades de la superficie ocular cuando se comparan con tratamientos convencionales.

Sin embargo, incluso en los análisis comparativos más amplios, las diferencias entre los distintos tipos de derivados biológicos siguen siendo difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad metodológica entre estudios y a la ausencia de ensayos clínicos directos suficientemente grandes y homogéneos.

La evidencia disponible sugiere que **diferentes derivados hemáticos pueden ser utilizados en indicaciones similares**, y que la elección del preparado suele depender en gran medida de factores como la disponibilidad del preparado, la experiencia del equipo clínico y las infraestructuras disponibles para su preparación^{44,45,46,47,48}.

MENSAJES CLAVE

- *Existen múltiples estudios comparativos entre derivados biológicos utilizados en oftalmología.*
- *Las comparaciones directas están limitadas por la **heterogeneidad metodológica**.*
- *Los derivados plaquetarios pueden presentar **mayor concentración de factores de crecimiento**, aunque su impacto clínico relativo sigue en estudio.*
- *El suero de **cordón umbilical** puede contener niveles elevados de mediadores tróficos.*
- *La evidencia actual **no permite establecer la superioridad universal de un derivado específico**.*
- *En la práctica clínica, la elección del preparado depende de **disponibilidad, experiencia clínica e infraestructura del centro**.*

5. Seguridad, contraindicaciones, trazabilidad y biovigilancia

El uso clínico de derivados hemáticos en oftalmología requiere considerar de forma prioritaria los aspectos relacionados con la seguridad del preparado, la adecuada selección del paciente o del donante, la trazabilidad del proceso y la existencia de sistemas de biovigilancia que permitan detectar, registrar y analizar posibles incidentes o eventos adversos asociados a su utilización. Aunque estos preparados se administran habitualmente por vía tópica y presentan, en general, un perfil de seguridad favorable, su naturaleza biológica exige condiciones de obtención, procesamiento³⁹, conservación⁴⁰ y dispensación que garanticen su calidad y minimicen los riesgos asociados.

Los requisitos transversales y regulatorios relativos a la seguridad biológica y microbiológica, el control de calidad, la trazabilidad completa del preparado y las obligaciones de biovigilancia y notificación de incidentes para el uso de derivados hemáticos se rigen íntegramente por los estándares y normativas descritos en los apartados generales del presente documento de consenso (en particular, los Apartados 4, 8, 10 y 11). Para evitar redundancias con el documento principal, esta sección se centra de forma exclusiva en detallar las precauciones, limitaciones clínicas y contraindicaciones específicas inherentes a la práctica oftalmológica.

Contraindicaciones y limitaciones clínicas

Las contraindicaciones absolutas y relativas pueden variar en función del tipo de derivado utilizado y de si se trata de un preparado autólogo o alogénico. En general, deben considerarse situaciones que comprometan la seguridad biológica del preparado o la viabilidad de su obtención.

En preparados autólogos, pueden representar limitaciones relevantes la presencia de bacteriemia o infección sistémica activa, determinadas alteraciones hematológicas graves, una extracción sanguínea no viable o situaciones clínicas que impidan obtener un preparado adecuado. Asimismo, algunas enfermedades sistémicas o tratamientos concomitantes pueden modificar la composición biológica del preparado y afectar potencialmente a su eficacia o idoneidad.

En preparados alogénicos, además de las contraindicaciones clínicas del receptor, deben valorarse cuidadosamente los criterios de selección del donante, el cribado de infecciones transmisibles y el cumplimiento de los requisitos regulatorios aplicables.

Desde el punto de vista oftalmológico, debe extremarse la precaución en pacientes con superficie ocular gravemente comprometida, riesgo elevado de infección ocular o dificultades para una correcta conservación y manipulación del colirio en domicilio.

MENSAJES CLAVE

- *Los derivados hemáticos presentan un **perfil de seguridad favorable**, pero su naturaleza biológica exige controles específicos de calidad y manipulación.*
- *La **seguridad microbiológica** depende de la obtención estéril, el procesamiento adecuado, el almacenamiento correcto y la correcta utilización del preparado.*
- *La **variabilidad biológica** del donante o del paciente y la heterogeneidad del procesamiento pueden influir en la calidad final del preparado.*
- *La **trazabilidad completa** del preparado, desde la extracción hasta la administración, es un requisito esencial.*
- *Todo centro que utilice estos preparados debería contar con sistemas de **registro y biovigilancia** de incidentes y eventos adversos.*
- *Los preparados **alogénicos** requieren exigencias reforzadas en selección del donante, cribado, trazabilidad y control regulatorio.*

6. Opciones alogénicas y otras terapias biológicas alogénicas: indicaciones, requisitos regulatorios y seguimiento clínico

En determinadas circunstancias clínicas puede ser necesario recurrir a terapias biológicas de origen alogénico para el tratamiento de ESO. Estas terapias constituyen una alternativa cuando no es posible obtener preparados autólogos o cuando la calidad biológica del preparado autólogo puede verse comprometida.

Dentro de este grupo, se incluyen principalmente los derivados hemáticos alogénicos, como el suero procedente de donantes adultos o el suero derivado de SCU. En algunos centros también pueden utilizarse derivados plaquetarios obtenidos a partir de donaciones alogénicas.

Además de los derivados hemáticos, en oftalmología se emplean otras SoHO, entre ellas, la membrana amniótica y los extractos derivados de membrana amniótica. Aunque estos preparados no constituyen

derivados hemáticos, comparten con los preparados sanguíneos alogénicos varias indicaciones clínicas y requieren condiciones similares de seguridad biológica, trazabilidad y control regulatorio.

El objetivo de este consenso no es establecer una jerarquía entre los distintos tipos de preparados alogénicos, sino identificar las situaciones clínicas en las que su uso puede considerarse razonable y definir las condiciones necesarias para garantizar su seguridad y trazabilidad.

Los requisitos generales relativos al consentimiento informado del donante y del receptor, la selección y el cribado del donante, la trazabilidad, el control de calidad del proceso, el seguimiento clínico y las obligaciones de biovigilancia son comunes a todos los preparados de PRP y demás SoHO reguladas por el Reglamento (UE) 2024/1938, por lo que resultan plenamente aplicables también a las terapias biológicas alogénicas abordadas en este módulo. Dado que estos aspectos se desarrollan de forma transversal y detallada en los apartados generales del presente documento, en esta sección se abordan exclusivamente las particularidades clínicas y regulatorias específicas de las opciones alogénicas y de otras terapias biológicas de origen humano utilizadas en oftalmología, con el fin de facilitar la lectura, evitar repeticiones y mantener la coherencia con los criterios generales establecidos para todas las especialidades.

Potenciales de terapias alogénicas

Las terapias biológicas alogénicas pueden considerarse en pacientes en los que el uso de preparados autólogos no es posible o no resulta adecuado.

Entre las situaciones clínicas más frecuentes se incluyen pacientes:

- Con anemia grave, plaquetopenia o imposibilidad para extracción sanguínea
- En edad pediátrica que, por su bajo peso o el volumen a extraer, supongan un problema
- Con enfermedades sistémicas que puedan comprometer la calidad de la muestra sanguínea
- Con tratamientos sistémicos que puedan comprometer la calidad de la muestra sanguínea
- Con enfermedades hematológicas o infecciones que contraindiquen la utilización de derivados autólogos
- En situaciones clínicas en las que se requiera disponibilidad inmediata del preparado

En estos escenarios, las terapias alogénicas pueden utilizarse en indicaciones similares a las descritas para los preparados autólogos, especialmente en ESO graves como:

- Enfermedad de ojo seco
- Defectos epiteliales persistentes
- Queratopatía neurotrófica
- Lesiones corneales inflamatorias, enfermedades cicatriciales de superficie ocular graves y/o con componentes autoinmunes

Liberación excepcional

En condiciones normales, los derivados biológicos alogénicos deben obtenerse y procesarse en establecimientos autorizados dentro de los circuitos regulados para sustancias de origen humano. No obstante, en determinadas circunstancias clínicas puede contemplarse el uso de terapias biológicas mediante procedimientos de **liberación excepcional**.

Este mecanismo permite la utilización de un preparado fuera de sus especificaciones habituales cuando no existen alternativas terapéuticas adecuadas y el beneficio potencial para el paciente supera los riesgos asociados.

La liberación excepcional debe cumplir una serie de condiciones:

- Justificación clínica documentada
- Evaluación individualizada del riesgo-beneficio
- Consentimiento informado específico del paciente
- Registro detallado del uso del preparado
- Seguimiento clínico posterior

Este tipo de utilización debe considerarse una herramienta destinada a situaciones clínicas concretas y no una práctica rutinaria.

Otras terapias biológicas alogénicas no hemáticas: membrana amniótica

La membrana amniótica constituye una de las terapias biológicas alogénicas más utilizadas en oftalmología de superficie ocular. Su aplicación puede realizarse en forma de trasplante quirúrgico o mediante preparados derivados, como extractos o colirios de membrana amniótica. Su uso en oftalmología se remonta a 1940, cuando De Rötth empleó por primera vez membranas fetales (amnios y corion) en la reconstrucción de la superficie conjuntival¹⁸⁶; Sorsby y colaboradores fueron los primeros en utilizar membrana amniótica preservada en el tratamiento de las causticaciones oculares agudas^{187,188}.

Estos preparados contienen múltiples factores de crecimiento, proteínas de matriz extracelular y mediadores antiinflamatorios con propiedades regenerativas e inmunomoduladoras. Su uso se ha descrito en indicaciones similares a las de los derivados hemáticos alogénicos, incluyendo enfermedad de ojo seco, defectos epiteliales persistentes, queratopatía neurotrófica y lesiones corneales inflamatorias o traumáticas.

Aunque su naturaleza biológica es diferente a la de los derivados sanguíneos, su utilización clínica comparte los mismos principios fundamentales de seguridad, selección de donantes, trazabilidad y seguimiento clínico^{49,50,51,52}

MENSAJES CLAVE

- Las terapias biológicas **alogénicas** pueden utilizarse cuando no es posible obtener preparados autólogos.
- El consenso no establece jerarquías entre preparados alogénicos; su elección depende de **disponibilidad y experiencia del centro**.
- Es imprescindible garantizar **consentimiento informado del donante y del receptor**, cribado serológico y control de calidad del preparado.
- Debe asegurarse la **trazabilidad completa desde el donante hasta el receptor**.
- La **liberación excepcional** permite el uso de estos preparados en situaciones clínicas específicas.
- El seguimiento clínico y los sistemas de **biovigilancia** son esenciales para monitorizar seguridad y resultados.
- La **membrana amniótica y sus extractos** representan una alternativa biológica alogénica utilizada en indicaciones similares a los derivados hemáticos.

7. Recomendaciones del consenso

A partir de la evidencia científica disponible, de la experiencia clínica acumulada y de las consideraciones regulatorias actuales, el grupo de expertos propone las siguientes recomendaciones para el uso de derivados hemáticos y otras SoHO en oftalmología. Estas recomendaciones tienen como objetivo orientar la práctica clínica y promover el uso seguro, racional y trazable de estos tratamientos, sin sustituir el juicio clínico individual ni las normativas aplicables en cada centro o sistema sanitario.

Indicaciones clínicas

- Los derivados hemáticos pueden considerarse una opción terapéutica en ESO caracterizadas por alteraciones de los mecanismos de reparación epitelial. Entre las indicaciones más frecuentes se incluyen:
 - Determinadas lesiones corneales inflamatorias o cicatriciales.
 - Enfermedad de ojo seco.
 - Defectos epiteliales persistentes.
 - Queratopatía neurotrófica.
- Estos tratamientos deben considerarse habitualmente en pacientes que no han respondido adecuadamente a las terapias convencionales.
- Los derivados hemáticos también aparecen como alternativas terapéuticas en enfermedades vitreo-retinianas refractarias, como algunos agujeros maculares.

Elección del tipo de derivado biológico

- Existen diferentes tipos de derivados hemáticos que pueden utilizarse en oftalmología, incluyendo suero autólogo, derivados plaquetarios (e-PRP, PRGF) y preparados alogénicos. La evidencia disponible no permite establecer de forma concluyente la superioridad universal de un derivado sobre otro en todas las indicaciones clínicas.
- En la práctica clínica, la elección del preparado suele depender de:
 - La disponibilidad del preparado
 - La experiencia del equipo clínico
 - La infraestructura existente para su preparación.
- En determinadas situaciones clínicas, pueden utilizarse terapias biológicas alogénicas cuando no es posible obtener preparados autólogos.

Uso de terapias alogénicas

- Las terapias biológicas alogénicas pueden utilizarse en situaciones clínicas en las que los preparados autólogos no sean posibles o adecuados.
- En determinadas situaciones clínicas puede contemplarse el uso de preparados mediante procedimientos de **liberación excepcional**, siempre que exista justificación clínica, consentimiento informado y seguimiento posterior.

Seguimiento clínico

- Los pacientes tratados con derivados hemáticos deben ser monitorizados clínicamente para evaluar la eficacia del tratamiento y detectar posibles eventos y reacciones adversas.
- El registro sistemático de los resultados clínicos puede contribuir a mejorar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia de estos tratamientos.

Los derivados hemáticos y otras SoHO representan herramientas terapéuticas relevantes en el manejo de enfermedades oculares, principalmente de la superficie ocular. Su utilización debe basarse en criterios clínicos adecuados, garantizar condiciones estrictas de seguridad y trazabilidad, y desarrollarse dentro del marco regulatorio vigente.

Todos los preparados biológicos utilizados en oftalmología deberán cumplir los requisitos generales de calidad, seguridad, trazabilidad, seguimiento clínico y biovigilancia establecidos en el presente documento y en el Reglamento (UE) 2024/1938, con independencia de su origen autólogo o alogénico

MENSAJES CLAVE

- *Los derivados hemáticos constituyen una opción terapéutica útil en enfermedades complejas de la superficie ocular.*
- *No existe evidencia suficiente para establecer una jerarquía absoluta entre los distintos derivados.*
- *La elección del preparado suele depender de disponibilidad, experiencia clínica e infraestructura del centro.*
- *La utilización de estos preparados requiere el cumplimiento con las obligaciones que se reconocen en el Reglamento SoHO.*
- *El seguimiento clínico sistemático es fundamental para evaluar eficacia y seguridad.*

8. Retos futuros y necesidades de investigación

El uso de derivados hemáticos y otras SoHO en oftalmología ha experimentado un notable desarrollo en las últimas décadas. La evidencia disponible sugiere que estos tratamientos pueden desempeñar un papel relevante en el manejo de ESO complejas caracterizadas por alteraciones en los mecanismos de reparación epitelial, inflamación crónica o disfunción de la película lagrimal.

Sin embargo, a pesar de los resultados clínicos prometedores descritos en numerosos estudios, el campo todavía presenta importantes retos científicos, metodológicos y organizativos que deben abordarse para optimizar el uso de estas terapias y mejorar el nivel de evidencia disponible.

Uno de los principales desafíos es la **heterogeneidad en los protocolos de preparación de los distintos derivados hemáticos**. La variabilidad en los métodos de obtención, centrifugación, activación plaquetaria, dilución y conservación puede generar diferencias relevantes en la composición biológica de los preparados obtenidos. Esta variabilidad dificulta la comparación entre estudios y limita la posibilidad de establecer recomendaciones basadas en evidencia robusta.

Otro reto importante es la necesidad de promover **ensayos clínicos bien diseñados y comparativos** que evalúen la eficacia y seguridad de los diferentes derivados hemáticos en las principales indicaciones oftalmológicas. En la actualidad, gran parte de la evidencia disponible procede de estudios observacionales, series de casos o ensayos con tamaños muestrales limitados.

Asimismo, resulta necesario avanzar en la **caracterización biológica de los distintos preparados**, incluyendo la cuantificación de factores de crecimiento, citocinas y otros mediadores bioactivos. Una mejor comprensión de la composición de estos preparados podría contribuir a identificar posibles biomarcadores de respuesta terapéutica y optimizar la selección de pacientes.

En los últimos años ha emergido con fuerza el concepto de **medicina regenerativa aplicada a la superficie ocular**, en la que los derivados hemáticos representan solo una parte de un espectro más amplio de terapias biológicas. En este contexto se están investigando nuevas aproximaciones que incluyen derivados tisulares, biomateriales y sistemas avanzados de liberación de mediadores biológicos.

Están despertando especial interés los **derivados perinatales**, como los preparados obtenidos a partir de SCU, placenta o membrana amniótica. Estos tejidos contienen múltiples factores de crecimiento, mediadores antiinflamatorios y moléculas implicadas en procesos de regeneración tisular, lo que ha motivado su estudio en diversas patologías oculares.

Además de las aplicaciones actuales en enfermedades de la superficie ocular, algunos estudios recientes han explorado el potencial de los derivados hemáticos en otras áreas de la oftalmología. En particular, se ha investigado su uso como **adyuvantes biológicos en cirugía vitreoretiniana**, como en el tratamiento de agujeros maculares, donde los concentrados plaquetarios pueden actuar como matrices de fibrina que favorecen la aproximación de los bordes del defecto y la liberación local de factores de crecimiento implicados en los procesos de reparación tisular.

Asimismo, diversos trabajos experimentales y clínicos preliminares han explorado el posible papel de los derivados hemáticos en **enfermedades neurodegenerativas oculares**, incluyendo la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y el glaucoma. En estos contextos, el interés se basa en el potencial efecto neurotrófico y modulador de la inflamación de los factores liberados por las plaquetas, que podrían contribuir a la protección celular o a la modulación de los procesos degenerativos de la retina y del nervio óptico. No obstante, estas aplicaciones se encuentran todavía en fases iniciales de investigación y requieren estudios clínicos adicionales que permitan definir su posible papel terapéutico.

Desde el punto de vista organizativo, el desarrollo de **registros clínicos multicéntricos y bases de datos de práctica clínica real** podría facilitar la generación de evidencia sobre eficacia y seguridad en poblaciones amplias de pacientes. Estos registros permitirían además mejorar los sistemas de biovigilancia y contribuir a la monitorización de resultados clínicos.

El desarrollo del nuevo marco regulatorio europeo para SoHO ofrece también una oportunidad para reforzar los sistemas de calidad, trazabilidad y seguridad asociados a estas terapias. La implementación progresiva del **Reglamento SoHO** puede contribuir a mejorar la estandarización de los procesos y a fortalecer la confianza en el uso clínico de estos preparados.

Las prioridades de investigación, de acuerdo con la evidencia disponible y la experiencia clínica acumulada, son:

- Estandarización de los protocolos de preparación de derivados hemáticos
- Realización de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados comparativos entre distintos derivados biológicos a las mismas concentraciones
- Mejora en la caracterización molecular y biológica de los preparados utilizados
- Identificación de biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica

- Desarrollo de registros clínicos multicéntricos de práctica clínica real
- Investigación en nuevas terapias regenerativas para la superficie ocular, incluyendo derivados perinatales y biomateriales bioactivos
- exploración del potencial de los derivados hemáticos en **otras áreas de la oftalmología**, incluyendo cirugía vitreorretiniana y enfermedades neurodegenerativas oculares.

Mensaje final del consenso

Los derivados hemáticos y otras SOHO representan una herramienta terapéutica prometedora para el manejo de enfermedades complejas de la superficie ocular. Su utilización debe basarse en criterios clínicos adecuados, garantizar condiciones estrictas de seguridad y trazabilidad, y desarrollarse dentro de un marco regulatorio que promueva su uso responsable y basado en la evidencia.

El avance futuro de este campo dependerá de la colaboración entre clínicos, investigadores, bancos de tejidos y autoridades regulatorias, con el objetivo común de generar evidencia científica de alta calidad y mejorar la implementación segura de estas terapias en la práctica clínica.

En conjunto, la evidencia comparativa disponible indica que diferentes derivados hemáticos pueden ofrecer beneficios clínicos relevantes en el tratamiento de enfermedades complejas de la superficie ocular.

- No obstante, las diferencias en la composición biológica, los protocolos de preparación y los diseños de los estudios hacen difícil establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad de un derivado específico.
- Por ello, en la práctica clínica, la elección del preparado suele depender de factores como la disponibilidad del preparado, la experiencia del equipo clínico y las infraestructuras existentes para su preparación.
- Los derivados hemáticos alogénicos constituyen una opción terapéutica relevante en determinadas situaciones clínicas, siempre que su utilización se realice bajo protocolos que aseguren una adecuada selección de donantes, control de calidad del preparado y seguimiento clínico del receptor.

Tabla 2. Escenarios regulatorios de los derivados hemáticos más utilizados en oftalmología*

Tipo de preparado	Origen	Ejemplo clínico	Procesamiento	Marco regulatorio orientativo
Suero autólogo	Autólogo	Colirio de suero autólogo para ojo seco	Procesamiento simple a partir de sangre del propio paciente, con fraccionamiento y posible congelación para uso individual	Generalmente considerada preparación autóloga individualizada dentro de la práctica clínica, siempre que se utilice exclusivamente en el mismo paciente
Derivados plaquetarios autólogos (e-PRP / PRGF)	Autólogo	Colirio de PRP o PRGF en patología de superficie ocular	Preparación a partir de sangre del propio paciente mediante centrifugación y activación plaquetaria	Habitualmente considerado procedimiento autólogo en el punto de atención, cuando se utiliza exclusivamente en el mismo paciente
Membrana autóloga de PRGF intraoperatoria	Autólogo	Membrana de PRGF utilizada en cirugía corneal o vitreorretiniana	Preparación y utilización durante el mismo acto quirúrgico	Suele considerarse parte del procedimiento quirúrgico autólogo, al no existir almacenamiento ni distribución del preparado
Derivados hemáticos alogénicos	Donante adulto	Suero alogénico o derivados plaquetarios alogénicos	Procesamiento a partir de sangre de donante con sistemas de calidad	Integrado en el marco regulatorio de Sustancias de Origen Humano (SoHO), con requisitos de selección de donante, trazabilidad y biovigilancia
Suero de sangre de cordón umbilical	Donación perinatal	Colirio de suero de cordón en enfermedad de superficie ocular grave	Procesamiento en bancos autorizados	SoHO alogénico, sujeto a requisitos completos de donación, procesamiento, trazabilidad y control regulatorio

El encaje regulatorio concreto de cada preparación puede variar en función del grado de procesamiento del preparado, la existencia de almacenamiento o distribución y el origen autólogo o alogénico del material biológico. La implementación completa del Reglamento (UE) 2024/1938 sobre sustancias de origen humano se encuentra en desarrollo en los distintos sistemas sanitarios europeos.

MÓDULO 2. APLICACIÓN EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA

La revisión de la evidencia que se recoge en este módulo no sustituye a la autorización de los preparados. Con independencia del nivel de evidencia disponible para cada indicación, todo preparado de PRP debe estar autorizado para la indicación clínica concreta en la que vaya a utilizarse, conforme al procedimiento descrito en el apartado 11.5, y su preparación debe estar previamente estandarizada y validada por la entidad. La información recogida en este módulo tiene por finalidad orientar esa evaluación, no anticipar su resultado.

Tal y como se ha descrito en el presente documento, el plasma rico en plaquetas (PRP) es un derivado hemático para uso no transfusional con concentraciones plaquetarias superiores a los niveles sanguíneos. La activación de estas plaquetas produce la liberación del contenido plaquetario que, junto con moléculas plasmáticas, actúan sobre procesos fisiopatológicos y biológicos de las patologías musculoesqueléticas:

- Efecto antiinflamatorio a través diferentes mecanismos de acción como polarización de macrófagos o inhibición de vías intracelulares antiinflamatorias.
- Efecto analgésico a través de ejes biológicos como el endocannabinoide.
- Estimulación de la angiogénesis.
- Modulación de procesos celulares como la activación paracrina, la proliferación o la migración.

Estos mecanismos de acción, y otros aún por discernir, son la base racional para el emplear PRP en lesiones musculoesqueléticas⁵³. Su empleo en esta especialidad ha crecido exponencialmente en los últimos 20 años. Sin embargo, la evidencia clínica sigue siendo heterogénea y dependiente del tipo de PRP, protocolo de aplicación, patología y población. A continuación, se revisan los puntos clave de este conocimiento para el presente consenso.

MENSAJES CLAVE

- *El PRP actúa en patología musculoesquelética a través de mecanismos antiinflamatorios, analgésicos, angiogénicos y de modulación celular, que constituyen la base racional de su empleo.*
- *La artrosis de rodilla es la indicación con mayor volumen de ensayos clínicos aleatorizados y la que alcanza mayor certeza de evidencia: mejoría moderada del dolor y de la función a corto y medio plazo en estadios leve y moderado.*
- *En tendinopatías el beneficio depende de la localización anatómica, con resultados más consistentes en la epicondilitis y más inciertos en la tendinopatía aquilea y rotuliana.*
- *En lesiones musculares, meniscales, ligamentarias y de nervio periférico la evidencia disponible es todavía escasa y heterogénea, por lo que la indicación debe individualizarse.*
- *El perfil de seguridad del PRP es elevado, pero existen contraindicaciones definidas por comorbilidad infecciosa, oncológica y hematológica que deben valorarse antes de la indicación.*

- *Las sociedades científicas coinciden en considerar el PRP un complemento terapéutico selectivo y no una solución universal, y condicionan su respaldo a la estandarización de la preparación y a la notificación de los parámetros del preparado.*
- *La falta de estandarización en la preparación y en la caracterización del preparado es la principal limitación para generalizar los resultados, en línea con lo que exige el Reglamento SoHO.*

1. Aplicaciones clínicas

Consideraciones generales

- La aplicación clínica del PRP debe sustentarse en una indicación individualizada. Es fundamental confirmar el diagnóstico y el estadio de la enfermedad mediante criterios clínicos y pruebas complementarias como estudios de imagen si se considera necesario, dado que la respuesta al PRP puede depender tanto del tipo de patología como de su evolución.
- En segundo lugar, debe considerarse la variabilidad intrínseca del preparado, especificando el tipo de PRP utilizado (rico o pobre en leucocitos, concentración plaquetaria, método de activación), ya que estas variables podrían influir potencialmente en la respuesta biológica y clínica.
- Asimismo, es recomendable suspender fármacos que interfieran con la función plaquetaria o que sean tóxicos para el tejido diana (corticoides) cuando sea clínicamente seguro, además de optimizar comorbilidades y evitar su aplicación en presencia de infecciones u otros procesos sistémicos⁵⁴.
- La activación plaquetaria mediante activadores exógenos como el cloruro cálcico o trombina es algo a tener en cuenta. Esto genera una liberación rápida del contenido plaquetario y la formación de una red de fibrina que anclará y liberará de forma controlada las moléculas y factores de crecimiento previamente liberados.
- La aplicación del PRP puede realizarse de forma conservadora mediante inyecciones o como coadyuvante en las intervenciones quirúrgicas. En este caso, además de diferentes formulaciones líquidas se pueden aplicar como una formulación sólida tras la activación del PRP y la formación de la matriz de fibrina⁵⁵. Esto último, también puede aplicarse en situaciones derivadas de procesos quirúrgicos como heridas o úlceras postquirúrgicas.
- Mientras que las inyecciones intraarticulares de rodilla no suponen mayores complicaciones para especialistas con experiencia, las infiltraciones en articulaciones como cadera u hombro y en tejidos blandos como menisco, tendón, músculo o nervio, son recomendables realizarlas bajo control ecográfico para asegurar una administración precisa en el tejido diana.
- El tamaño del tejido o área de lesión condicionará el volumen aplicar, sin olvidar administrar el PRP no solo en el foco de lesión sino en áreas sanas adyacentes. De esta forma se estimularán las células de esos tejidos sanos que por acción paracrina también contribuirán a la reparación tisular. Es recomendable llevar a cabo estas inyecciones en condiciones estrictas de asepsia, considerando la evacuación previa de derrame sinovial en las patologías articulares o de hematomas en las lesiones musculares.

- Aunque el número de inyecciones puede depender de la evolución clínica del paciente, los estudios sugieren que inyecciones repetidas presentan mayor eficacia que inyecciones únicas en las lesiones crónicas degenerativas.
- Es igualmente importante proporcionar al paciente información clara sobre las expectativas terapéuticas, indicándole que hay un porcentaje de pacientes que no responde al tratamiento ya que también puede depender de la variabilidad biológica del individuo. Además, es posible que pasados un periodo de tiempo sea necesario repetir un ciclo de infiltraciones por lo que es importante llevar a cabo un seguimiento estructurado para conocer la evolución del paciente.

Artrosis

La artrosis constituye la enfermedad articular más prevalente a nivel mundial y representa una de las principales causas de dolor crónico y discapacidad en la población adulta⁵⁶. Con una fisiopatología compleja, los tratamientos actuales consiguen el alivio sintomático sin frenar la evolución de la enfermedad. Por el contrario, la evidencia científica de estudios *in vitro* parece indicar que el PRP, además de actuar sobre los síntomas, podría ser un tratamiento modificador de la enfermedad⁵⁷.

Fisiopatología y uso racional del PRP en artrosis

La artrosis es una enfermedad crónica y degenerativa compleja que afecta a toda la articulación y no solo al cartílago articular⁵⁸. Su fisiopatología se caracteriza por un ambiente inflamatorio, un desequilibrio entre procesos anabólicos y catabólicos, y una senescencia celular en hueso subcondral que lleva a la degradación progresiva de la matriz extracelular del cartílago. Existe una disminución de la síntesis de colágeno tipo II y proteoglicanos por parte de los condrocitos y un aumento de enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas (MMPs) que degradan la matriz⁵⁸. Además, tanto el hueso subcondral como la membrana sinovial sufren cambios estructurales y funcionales, con remodelación ósea, formación de osteofitos y grados variables de sinovitis que contribuyen a la progresión de la enfermedad y al dolor articular⁵⁹. La artrosis también se asocia a una inflamación crónica de bajo grado impulsada por mediadores proinflamatorios como IL-1 β , TNF- α e IL-6, que perpetúan el ciclo de daño tisular y activan vías catabólicas adicionales⁶⁰.

En este contexto fisiopatológico, el PRP se postula como un tratamiento biológico con un mecanismo de acción múltiple que va más allá del mero alivio sintomático. Estos factores pueden modular la respuesta inflamatoria local, reducir la producción de mediadores proinflamatorios, favorecer la proliferación de condrocitos y de células progenitoras, e influir en la síntesis de ácido hialurónico y matriz extracelular y en la reparación tisular⁶¹. Además, se ha propuesto que el PRP puede influir en la homeostasis de la sinovial y el cartílago, promoviendo una recuperación funcional de tejidos afectados y contrarrestando parcialmente los procesos patológicos de la OA, aunque su efecto sobre la progresión estructural de la enfermedad aún no está completamente establecido^{62,63}.

Mientras que, en ciertas localizaciones como cadera, hombro o tobillo, la evidencia clínica aún es limitada, la aplicación del PRP para el tratamiento de la artrosis de rodilla está cada vez más soportada por numerosos estudios clínicos.

Evidencia clínica en artrosis de rodilla

Es la indicación del PRP con mayor volumen de ensayos clínicos aleatorizados. De hecho, actualmente ha superado a los corticoides en número de estudios clínicos sobre inyectables en artrosis de rodilla, y sólo superado por el ácido hialurónico. Por lo tanto, se puede considerar que la evidencia del PRP en esta patología es moderada-alta⁶⁴.

En cuanto al protocolo de aplicación recomendado, las inyecciones de PRP intraarticular puede considerarse en pacientes con artrosis leve/moderada, con peor pronóstico en los pacientes de mayor edad⁶⁵. El beneficio es menos consistente en artrosis avanzada donde su indicación debe individualizarse, con expectativas realistas y utilizando otras vías de administración como la intraósea⁶⁶. La evidencia sugiere mejores resultados con protocolos de 2–3 infiltraciones separadas por 1–4 semanas, frente a inyección única⁶⁷. En cuanto al tipo de PRP, aún no existe la suficiente evidencia científica para arrojar conclusiones sólidas sobre el mejor tipo de PRP para esta indicación¹⁸¹.

Según el análisis GRADE (Tabla 1) de los metaanálisis más recientes^{9,68–79}, las infiltraciones intraarticulares de PRP en pacientes con artrosis de rodilla producen una mejoría moderada del dolor y de la función a corto y medio/largo plazo (3-12 meses) en comparación con placebo, con certeza de evidencia moderada. Frente a tratamientos como ácido hialurónico, el PRP muestra una ligera superioridad en reducción de dolor y mejora funcional, aunque la evidencia es de certeza baja a moderada debido a la heterogeneidad de protocolos de aplicación y de preparados tanto de ácido hialurónico como de PRP, y tamaños muestrales limitados. Comparado con corticoides intraarticulares, el PRP podría ofrecer beneficio sintomático a medio/largo plazo. La seguridad es alta, con efectos adversos principalmente leves y transitorios. Por último, aún no existe evidencia sólida a nivel clínico que evidencie modificaciones estructurales.

MENSAJES CLAVE

- *La artrosis de rodilla es la indicación del PRP con mayor volumen de ensayos clínicos aleatorizados, superada únicamente por el ácido hialurónico en número de estudios sobre inyectables.*
- *Las infiltraciones intraarticulares producen una mejoría moderada del dolor y de la función a corto y medio plazo (3-12 meses) frente a placebo, con certeza de evidencia moderada.*
- *El beneficio es más consistente en la artrosis leve y moderada, y menos predecible en estadios avanzados y en pacientes de mayor edad, en los que la indicación debe individualizarse.*
- *La evidencia disponible respalda un efecto sintomático; no existe evidencia suficiente sobre un efecto estructural sobre la articulación.*
- *La comparación con otros tratamientos inyectables sigue limitada por la heterogeneidad de los preparados y de los protocolos de aplicación.*

Tendinopatías

Las tendinopatías representan un problema clínico importante debido a su impacto en la función, el rendimiento físico y la calidad de vida. Su prevalencia es considerable y varía según el tendón afectado y la población estudiada.^{80,81} Estas lesiones suelen ser crónicas, de evolución lenta y con alta tasa de recurrencia, lo que genera carga asistencial significativa y dificultad en la rehabilitación, subrayando la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas como la aplicación de preparados ortobiológicos.

Fisiopatología y uso racional del PRP en tendinopatías

Las lesiones tendinosas son el resultado de un desequilibrio entre estrés mecánico y capacidad de reparación del tejido, lo que conduce a degeneración progresiva conocida como tendinopatía. A nivel fisiopatológico, los tendones lesionados muestran alteraciones en la matriz extracelular, con desorganización de fibras de colágeno tipo I, aumento de colágeno tipo III, y presencia de MMPs que comprometen la integridad estructural. Además, se observa hipervascularización irregular, infiltración de células inflamatorias como macrófagos y mastocitos y activación de mediadores proinflamatorios (IL-1 β , TNF- α , IL-6, Sustancia P), que perpetúan la degeneración y dificultan la regeneración del tendón⁸².

El uso racional de PRP en tendones se basa en su capacidad para modular los procesos biológicos implicados en la reparación tendinosa. Estudios in vitro y en modelos animales han demostrado que los factores de crecimiento liberados por PRP, como PDGF, TGF- β , VEGF y IGF-1, pueden estimular la proliferación y migración de tenocitos, mejorar la síntesis de colágeno y la organización de la matriz extracelular, y promover la angiogénesis y la regulación de la inflamación local⁸³. Estas acciones crean un microambiente biológico favorable para la reparación y remodelación del tendón, especialmente en tejidos con baja capacidad regenerativa, justificando el uso de PRP como terapia biológica complementaria en tendinopatías crónicas o agudas^{83,84}.

Evidencia clínica en tendinopatías

La evidencia clínica sugiere que las infiltraciones de PRP pueden mejorar el dolor y la función en diversas tendinopatías, aunque los resultados varían según la localización anatómica⁸⁵. Ensayos clínicos controlados han mostrado que, en comparación con placebo o corticosteroides, el PRP puede ofrecer beneficios sintomáticos sostenidos a medio y largo plazo, especialmente cuando se emplean múltiples infiltraciones^{86,87}.

En la práctica clínica, la mayoría de ensayos utilizan protocolos de 2–3 inyecciones separadas por 1–4 semanas, y existe evidencia que sugiere que estos regímenes producen resultados más consistentes que una única infiltración⁸⁸. Sin embargo, aspectos como la heterogeneidad de los estudios o la falta de estandarización de los tipos de PRP, subrayando la necesidad de ensayos clínicos más homogéneos y de mayor tamaño muestral para establecer con precisión los tipos de PRP y los esquemas óptimos para cada tendinopatía específica.

En general, el análisis GRADE (Tabla 2)^{88–107} sugiere que el PRP ofrece beneficios dependientes del lugar, con ventajas más claras a medio y largo plazo en la epicondilitis y beneficios más inciertos o mínimos en la tendinopatía aquilea y rotuliana. La certeza es generalmente baja a moderada, limitada por la heterogeneidad y el riesgo de sesgo. En el caso del manguito rotador y la epicondilitis lateral, el PRP no es superior a los corticosteroides a muy corto plazo, pero tiende a producir mejores resultados funcionales y de dolor a medio y largo plazo. En el caso de la tendinopatía de Aquiles (y probablemente

rotuliana), la evidencia actual no respalda un beneficio claro del PRP sobre el placebo o la atención habitual, y los datos en comparación con los corticosteroides son insuficientes. Las inyecciones de PRP en tendinopatías son seguras en general, sin complicaciones graves relacionadas con el tratamiento. Además de ser ensayos pequeños, la heterogeneidad del PRP y formas de aplicación (rico en leucocitos frente a pobre en leucocitos, volumen, activación, número de inyecciones) y de los comparadores (placebo, rehabilitación, corticosteroides) complica el análisis y da lugar a bajos niveles de evidencia.

MENSAJES CLAVE

- *El beneficio del PRP en las tendinopatías depende de la localización anatómica: es más consistente en la epicondilitis lateral y más incierto en la tendinopatía aquilea y rotuliana.*
- *Los protocolos de dos a tres infiltraciones separadas por una a cuatro semanas ofrecen resultados más consistentes que la infiltración única.*
- *La certeza de la evidencia es baja a moderada, limitada por la heterogeneidad de los estudios y por la falta de estandarización de los preparados.*
- *La ausencia de caracterización del preparado en la mayoría de los ensayos impide atribuir los resultados a un tipo concreto de PRP.*

Lesiones musculares

Las lesiones musculares constituyen una de las patologías más frecuentes en medicina deportiva, representando aproximadamente entre el 10 % y el 55 % de todas las lesiones relacionadas con la práctica deportiva¹⁰⁸. El manejo terapéutico actual se basa principalmente en tratamientos conservadores, como reposo relativo, crioterapia, fisioterapia y programas progresivos de rehabilitación funcional, orientados a restaurar la función muscular y permitir el retorno seguro al deporte. Sin embargo, a pesar de estos enfoques, las tasas de recurrencia y los tiempos prolongados de recuperación siguen representando un problema clínico importante en deportistas, lo que ha impulsado la investigación de nuevas estrategias terapéuticas regenerativas.

Fisiopatología y uso racional del PRP en lesiones musculares

Las lesiones musculares se producen habitualmente por contusión, estiramiento excesivo o contracción excéntrica intensa que provoca la ruptura de miofibrillas, del sarcolema y de los capilares intramusculares. Desde el punto de vista fisiopatológico, el proceso evoluciona en tres fases principales. La fase destructiva se caracteriza por necrosis de las fibras lesionadas, formación de hematoma intramuscular e infiltración de células inflamatorias que eliminan el tejido necrótico y liberan moléculas proinflamatorias. Posteriormente se inicia la fase de reparación, en la que se activan las células satélite musculares y se produce proliferación de mioblastos, angiogénesis y formación de tejido conectivo provisional. Finalmente, durante la fase de remodelación, las nuevas miofibrillas se organizan y maduran, mientras el tejido cicatricial se reorganiza para recuperar la capacidad contráctil del músculo, aunque un exceso de fibrosis puede comprometer la función y favorecer las recurrencias. Este proceso regenerativo está regulado por complejas interacciones entre citocinas, factores de crecimiento y señales mecánicas que modulan la regeneración muscular¹⁰⁹.

El PRP ha sido ampliamente investigado en modelos experimentales preclínicos por su potencial para modular la regeneración del músculo esquelético. Estudios experimentales han demostrado que el PRP puede estimular la proliferación de células progenitoras musculares y mantener su capacidad de

diferenciación miogénica¹¹⁰. De forma similar, investigaciones in vitro en células satélite musculares han demostrado que el PRP induce un aumento dosis-dependiente de la proliferación celular y modifica la expresión de genes relacionados con la diferenciación y la síntesis de matriz extracelular¹¹¹. Además, modelos experimentales recientes sugieren que el PRP puede activar factores reguladores miogénicos y favorecer la regeneración muscular y la reinnervación tras una lesión, disminuyendo la atrofia muscular, lo que apoya su posible papel biológico en la reparación del tejido muscular^{112,113}. En conjunto, estos hallazgos experimentales respaldan la plausibilidad biológica del PRP como modulador de la regeneración muscular, aunque la extrapolación directa de los resultados de laboratorio a la práctica clínica continúa siendo limitada debido a la heterogeneidad en las preparaciones de PRP y en los modelos experimentales utilizados.

Evidencia clínica en lesiones musculares

La evidencia clínica sobre el uso del PRP en lesiones musculares es todavía heterogénea. Algunos ensayos clínicos aleatorizados han mostrado resultados prometedores. Por ejemplo, un ensayo controlado aleatorizado en pacientes con lesiones de isquiotibiales grado II encontró que una inyección de PRP asociada a un programa de rehabilitación redujo significativamente el tiempo de retorno al deporte en comparación con la rehabilitación sola¹¹⁴. De forma similar, un ensayo clínico más reciente con atletas con lesiones de isquiotibiales grado II mostró un retorno al deporte más rápido y una mayor mejoría radiológica en el grupo tratado con PRP junto con rehabilitación estándar¹¹⁵. Sin embargo, otros estudios controlados no han encontrado beneficios significativos del PRP sobre la rehabilitación convencional intensiva en cuanto al tiempo de retorno al deporte o la tasa de recidiva¹¹⁶. En conjunto, estos resultados indican que, aunque el PRP presenta una base biológica sólida y algunos ensayos clínicos sugieren beneficios potenciales, la evidencia clínica sigue siendo inconsistente, por lo que se requieren estudios clínicos adicionales bien diseñados para definir su verdadera eficacia en el tratamiento de las lesiones musculares.

El análisis GRADE en lesiones musculares (Tabla 3) se basa en una evidencia científica más escasa que en artrosis y tendinopatías^{100,114,115,117-128}. El número limitado de estudios, así como su gran heterogeneidad (tipo de formulación, protocolo, dosis, pauta, etc.) hacen que la evidencia en esta patología esté en un estado desarrollo menor que en las patologías anteriores. En general, la evaluación GRADE indica que la evidencia de baja calidad sugiere que el PRP mejora significativamente los resultados clínicos clave en las lesiones musculares agudas, aunque cualquier pequeña reducción en el tiempo de regreso al deporte es incierta, depende de la población y del protocolo, y no va acompañada de una mejor función a largo plazo ni de un menor riesgo de reincidencia. En cuanto a la seguridad, el PRP se asocia principalmente con molestias transitorias en el lugar de la inyección, y no se han notificado acontecimientos adversos graves, lo que respalda la evidencia de certeza moderada de un perfil de seguridad favorable.

MENSAJES CLAVE

- *La evidencia sobre el PRP en lesiones musculares es más escasa y heterogénea que en artrosis y tendinopatías.*
- *Algunos ensayos en lesiones de isquiotibiales sugieren una reincorporación más temprana a la actividad cuando el PRP se asocia a un programa de rehabilitación, aunque el efecto no se mantiene a largo plazo.*
- *El número limitado de estudios y la variabilidad de formulaciones, dosis y pautas sitúan esta indicación en un estadio de desarrollo incipiente.*
- *El PRP no sustituye al tratamiento rehabilitador, que sigue siendo la base del manejo de estas lesiones.*

Otras patologías musculoesqueléticas

En comparación con las patologías abordadas anteriormente, hay otras indicaciones en las que el racional biológico del PRP y los resultados preliminares disponibles sugieren un potencial papel terapéutico. Por ello, futuros estudios deberían centrarse en estandarizar la caracterización del PRP, definir protocolos terapéuticos óptimos y evaluar resultados clínicos a largo plazo, con el objetivo de clarificar el papel de esta terapia biológica en el tratamiento de estas patologías.

Lesiones meniscales

Las lesiones meniscales constituyen una de las patologías intraarticulares más frecuentes de la rodilla y su capacidad de reparación es limitada, especialmente en las zonas avasculares del menisco. La administración de PRP podría estimular la actividad de las células meniscales y favorecer la síntesis de matriz extracelular, así como mejorar el microambiente biológico en el proceso de reparación meniscal¹²⁹.

La mayor parte de la evidencia clínica disponible sobre PRP en menisco se centra en su utilización como terapia adyuvante durante la reparación meniscal. Diversos estudios y metaanálisis han sugerido que la aplicación de PRP puede mejorar algunos resultados clínicos, como la reducción del dolor o la mejora funcional a corto y medio plazo. En una revisión sistemática con metaanálisis que incluyó varios ensayos clínicos aleatorizados, la utilización de PRP durante la reparación meniscal se asoció con una mejoría significativa en el dolor y en algunas escalas funcionales, aunque los resultados en cuanto a tasas de cicatrización y resultados a largo plazo siguen siendo heterogéneos^{130,131}. De forma similar, otra revisión sistemática encontró una menor tasa de fracaso de la reparación meniscal cuando se utilizaba PRP como tratamiento adyuvante, aunque la evidencia disponible continúa siendo limitada y con heterogeneidad metodológica¹³².

La evidencia clínica sobre el uso del PRP como tratamiento conservador de las lesiones meniscales sugiere resultados prometedores. Diferentes series clínicas y estudios prospectivos han descrito mejorías significativas en dolor y función tras inyecciones intrameniscales o combinadas intraarticulares de PRP, con mejoría en escalas funcionales y reducción de la necesidad de cirugía durante el seguimiento¹³³. Además, estudios clínicos previos y revisiones sistemáticas han descrito mejoría del dolor y de la función tras infiltraciones intrameniscales de PRP en roturas meniscales degenerativas, aunque con heterogeneidad en los protocolos de tratamiento y en los criterios de inclusión de los pacientes^{134,135}. En conjunto, los datos actuales sugieren que el PRP podría constituir

una opción terapéutica conservadora potencialmente útil en determinadas lesiones meniscales como las lesiones degenerativas del adulto.

Lesiones ligamentarias

las lesiones ligamentarias presentan una cicatrización biológica compleja, con riesgo de reparación incompleta o formación de tejido fibroso de menor calidad. diversos estudios experimentales han demostrado que el PRP puede estimular la proliferación de fibroblastos ligamentarios, incrementar la producción de colágeno y favorecer la vascularización del tejido en fases tempranas de cicatrización, lo que podría acelerar los procesos de reparación¹³⁶.

La evidencia clínica sobre el uso del PRP en lesiones ligamentarias se ha investigado principalmente en el contexto de la reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA) y otras lesiones deportivas. Diversos ensayos clínicos y metaanálisis han evaluado su aplicación como terapia biológica adyuvante para mejorar la cicatrización del injerto y los resultados funcionales. La administración de PRP se ha asociado con mejorías tempranas en el dolor y en algunas escalas funcionales durante los primeros meses tras la cirugía, aunque estas diferencias tendieron a disminuir en el seguimiento a largo plazo¹³⁷. Un metaanálisis que analizó 17 ensayos clínicos encontró mejoría moderada en dolor y resultados funcionales a corto plazo, así como posibles efectos favorables sobre la integración del injerto y la cicatrización en el túnel óseo, aunque sin beneficios clínicamente relevantes mantenidos a largo plazo¹³⁸. Revisiones de la literatura sobre lesiones deportivas han señalado que algunos estudios muestran mejoría en dolor y función tras el uso de PRP en lesiones de tendones y ligamentos, pero destacan una considerable heterogeneidad metodológica y una calidad de evidencia global limitada¹³⁹. Estos hallazgos sugieren que el PRP podría desempeñar un papel como terapia biológica complementaria en la cicatrización ligamentaria.

Lesiones de nervio periférico

La aplicación de PRP en lesiones del nervio periférico constituye un campo emergente y el uso del PRP está siendo considerado para su tratamiento. Estas lesiones pueden generar cuadros dolorosos, déficits funcionales significativos y con frecuencia presentan una regeneración lenta e incompleta.

Estudios experimentales han mostrado que el PRP puede favorecer la regeneración axonal, mejorar la recuperación funcional y reducir la formación de tejido cicatricial en modelos de lesión nerviosa¹⁴⁰. Los factores neurotróficos presentes en el PRP pueden estimular la proliferación de células de Schwann y facilitar la regeneración de fibras nerviosas, lo que sugiere un potencial papel terapéutico en la reparación nerviosa¹⁴¹.

La evidencia clínica sobre el uso del PRP en lesiones del nervio periférico sigue siendo limitada y se basa principalmente en estudios experimentales, series clínicas pequeñas y revisiones de la literatura. Algunos trabajos clínicos y traslacionales han descrito que la aplicación local de PRP puede asociarse con mejoría de la regeneración axonal, recuperación sensitiva y motora y reducción del dolor neuropático, especialmente cuando se utiliza como terapia adyuvante a procedimientos quirúrgicos de reparación nerviosa o en infiltraciones locales ecoguiadas^{142,143}.

2. Contraindicaciones

En 2025 se publicó una serie de 23 recomendaciones y 4 principios generales⁵⁴ sobre cuándo no se deben usar inyecciones PRP en patologías musculoesqueléticas si existen comorbilidades infecciosas, oncológicas o hematológicas, debido a posibles riesgos como diseminación de infección o células tumorales y alteraciones plaquetarias. Estas recomendaciones no sustituyen la evaluación clínica individual y deben ser adaptadas según el contexto del paciente con la participación de los especialistas pertinentes:

Principios Generales

- El PRP puede transportar agentes infecciosos o células tumorales al sitio de inyección.
- Alteraciones hematológicas pueden afectar la eficacia y seguridad del PRP.
- Las recomendaciones se basan principalmente en consenso experto, dada la limitada evidencia clínica robusta.

Contraindicaciones por Comorbilidades Infecciosas

Contraindicaciones absolutas:

- Infecciones bacterianas agudas.
- Procedimientos dentales en curso o recientes (riesgo de bacteriemia).
- Pacientes con alto riesgo de infección (p. ej. inmunosupresión severa, diálisis).

No contraindicaciones absolutas (requieren evaluación médica):

- Infecciones virales crónicas bien controladas (ej. VIH con carga viral indetectable, hepatitis controlada).

Contraindicaciones por Comorbilidades Oncológicas

Contraindicaciones absolutas:

- Tumores locales (óseos, sinoviales o tejidos blandos).
- Cáncer activo local o metastásico.

Escenarios condicionales (requieren aprobación oncológica):

- Cáncer no metastásico en remisión.
- Cáncer metastásico estabilizado o en remisión.
- Historia de cáncer considerado curado.

Contraindicaciones por Comorbilidades Hematológicas

Contraindicaciones absolutas:

- Hemopatía maligna activa o no estabilizada (p. ej., leucemias no controladas).

Condiciones que no contraindican PRP directamente, con supervisión:

- Trombocitopenia leve ($>50.000/\text{mm}^3$) sin malignidad.
- Gammopatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS).
- Hemopatías crónicas estabilizadas.
- Hemopatías en remisión post tratamiento, si no hay anomalías plaquetarias significativas.

3. Recomendaciones de las sociedades científicas

El consenso Delphi de la Asociación Biológica/sociedades ortopédicas recomienda que el PRP se clasifique y se informe según el recuento de plaquetas y leucocitos, el contenido de glóbulos rojos, el método de activación, el volumen y el número de inyecciones, y señala que aún no se han determinado la dosis óptima y el volumen mínimo¹⁴⁴.

El MIBO y las listas de verificación relacionadas de la AAOS/ORS y otros definen los estándares mínimos de notificación para los ensayos con PRP; revisiones posteriores muestran que la mayoría de los ensayos siguen sin notificar datos clave sobre la composición, lo que limita la solidez de las recomendaciones de las guías¹⁴⁵.

Varios grupos de expertos enfatizan la urgente necesidad de estandarizar la preparación, los protocolos de aplicación y las indicaciones antes de ampliar el respaldo de las guías. En todas las sociedades, el PRP se considera un complemento selectivo, no una solución universal, y su adopción más amplia se ve limitada por la heterogeneidad de los preparados y falta de información sobre su composición o protocolo de aplicación.

Las sociedades científicas y los grupos de expertos coinciden en gran medida en que el PRP es útil para determinadas indicaciones musculoesqueléticas, con un fuerte respaldo para la artrosis de rodilla:

- El consenso ESSKA-ORBIT 2024 concluye que hay suficiente evidencia preclínica y clínica para respaldar el PRP en la KOA, especialmente para la artrosis leve-moderada, y que el PRP proporciona un alivio más prolongado de los síntomas y un perfil más seguro que las inyecciones de corticosteroides. También considera al PRP como tratamiento inyectable de primera línea en esta patología¹⁴⁶.
- El consenso de adecuación ESSKA-ICRS RAND/UCLA recomienda el PRP intraarticular en pacientes ≤ 80 años con artrosis leve-moderada tras el fracaso de tratamientos conservadores o inyectables previos, y considera que el PRP no es adecuado como primer tratamiento ni en la artrosis de mayor grado¹⁴⁷.
- Las directrices de expertos francófonos (grupo GRIIP) afirman que el PRP intraarticular es un tratamiento sintomático eficaz para la artrosis de rodilla temprana-moderada, recomiendan 1-3 inyecciones por ciclo y favorecen el PRP pobre en leucocitos para esta indicación¹⁴⁸.
- Las directrices clínicas recientes para el tratamiento de la OA hacen hincapié en que el PRP debe administrarse en entornos especializados con protocolos, seguimiento y documentación definidos¹⁴⁹.

4. Conclusiones y retos futuros

El PRP representa una estrategia biológica prometedora en el tratamiento de diversas patologías musculoesqueléticas, gracias a su capacidad para modular la inflamación y favorecer procesos de reparación tisular.

La evidencia clínica disponible es heterogénea, con resultados y evidencia favorable en algunas indicaciones como degeneración articular o tendinopatías, y con un alto perfil de seguridad. Sin embargo, la gran variabilidad entre estudios limita la generalización de los resultados. La falta de estandarización en la preparación y caracterización del PRP constituye una de las principales limitaciones actuales. Diferencias en la concentración plaquetaria, contenido leucocitario, métodos

de activación, volumen administrado o número de infiltraciones dificultan la comparación entre estudios.

Uno de los principales retos es definir protocolos estandarizados de obtención, procesamiento y caracterización del PRP, incluyendo la cuantificación y análisis del preparado aplicado. Es necesario optimizar protocolos terapéuticos para ir despejando interrogantes como la dosis, el volumen, el número óptimo de infiltraciones o el intervalo entre aplicaciones.

El PRP constituye una herramienta terapéutica prometedora, y en ciertas indicaciones ya confirmadas, para las patologías musculoesqueléticas; sin embargo, aún se requiere mayor estandarización, investigación traslacional y evidencia clínica de alta calidad que permita definir con precisión su papel en cada patología.

El uso del PRP en patología musculoesquelética continúa evolucionando y su potencial biológico justifica seguir explorando su aplicación en contextos clínicos seleccionados. En este sentido, se anima a los especialistas a considerar su utilización de forma responsable y basada en criterios científicos, incluso en áreas donde la evidencia aún es incipiente, siempre que se realice bajo una estricta caracterización del preparado administrado y una adecuada documentación clínica. La recogida sistemática de datos, la descripción detallada de los protocolos de preparación y administración, y el seguimiento estructurado de los resultados clínicos son elementos fundamentales para generar conocimiento de calidad. De este modo, la práctica clínica rigurosa puede contribuir de manera significativa a ampliar la base de evidencia y a definir con mayor precisión el papel del PRP en las distintas patologías musculoesqueléticas.

Tabla 1. Análisis GRADE del Plasma Rico en Plaquetas en la artrosis de rodilla

Outcome	Comparación	Nº participantes (estudios)	Efecto	Certeza de la evidencia (grade)	Comentarios
Dolor	PRP vs placebo	≈2406 (≈14 RCT)	reducción significativa del dolor; mejoría VAS significativa	⊕⊕⊕○ Moderada	PRP mejora dolor respecto a placebo
Función	PRP vs placebo	≈2000 (≈12 RCT)	mejora WOMAC significativa	⊕⊕⊕○ Moderada	Mejoría funcional consistente
Dolor	PRP vs ácido hialurónico	≈1993 (≈10-15 RCT)	Mayor probabilidad de éxito clínico con PRP	⊕⊕○○ Baja-moderada	PRP mayor probabilidad de alcanzar MCID de dolor
Función	PRP vs ácido hialurónico	≈3246 (28 RCT)	mejoría funcional mayor con PRP	⊕⊕⊕○ Moderada	Efecto mayor en estadios KL I-II
Dolor	PRP vs CS	≈2400 (RCT combinados)	reducción significativa de VAS y WOMAC frente a corticoide	⊕⊕○○ Baja-moderada	Efecto superior a medio/largo plazo
Eventos adversos	PRP vs control	>2500	Eventos leves locales	⊕⊕⊕⊕ Alta	Seguridad favorable en RCT
Progresión estructural	PRP vs control	pocos estudios	evidencia insuficiente	⊕○○○ Muy baja	Ausencia de RCT con variables estructurales

PRP: Plasma rico en plaquetas; CS: corticosteroides; RCT: Ensayo clínico aleatorizado; MCID: Diferencia Mínima Clínicamente Importante

Tabla 2. Análisis GRADE del Plasma Rico en Plaquetas en tendinopatías

Outcome	Comparación	N° participantes (estudios)	Efecto	Certeza de la evidencia (grade)	Comentarios
Manguito rotador (dolor/función; corto plazo)	PRP vs placebo/controles no-inyectables	≈600 (≈10 RCT)	Mejora pequeña-moderada en el dolor y la función	⊕⊕⊕○ Moderada	Beneficio a corto plazo; heterogeneidad de la preparación de PRP y los controles.
Manguito rotador (dolor/función; medio/largo plazo)	PRP vs placebo/controles no-inyectables	≈600 (≈10 RCT)	Sin beneficio claro sobre el dolor; pequeñas mejoras constantes en la puntuación	⊕○○○ Baja	Las ganancias funcionales a largo plazo son pequeñas; el riesgo de re-rotura se reduce modestamente; inconsistencia.
Manguito rotador (dolor/función; corto plazo)	PRP vs CS	≈600 (≈12 RCT)	CS igual o ligeramente mejor para el dolor al mes	⊕⊕⊕⊕ Alta	Coherente en todos los metaanálisis sobre tendinopatía: la CS proporciona un alivio más rápido del dolor inicial.
Manguito rotador (dolor/función; medio/largo plazo)	PRP vs CS	≈2700 (≈15 RCT)	El PRP no es significativamente mejor para el dolor y es significativamente mejor para la función	⊕⊕⊕○ Moderada	La dirección favorece sistemáticamente el PRP, pero la heterogeneidad es alta.
Tendón rotuliano (dolor/función)	PRP frente a inyecciones activas (suero, punción seca, otras)	≈250 (≈8 RCT)	No se observaron diferencias significativas en el dolor o la función a corto, medio o largo plazo.	⊕⊕○○ Baja-moderada	RCT pequeños, diseños mixtos; no hay una ventaja clara del PRP frente a otras inyecciones.
Tendón de Aquiles (dolor/función)	PRP vs placebo + ejercicio excéntrico	≈200 (≈5 RCT)	No se observaron diferencias significativas en dolor y función; solo se observó un pequeño beneficio transitorio	⊕⊕⊕⊕ Alta sin ningún beneficio adicional importante	Resultados nulos consistentes en los metaanálisis de RCT; algunas diferencias a corto plazo no son duraderas.
Epicondilitis (dolor/función; corto plazo)	PRP vs CS	≈750 (≈12 RCT)	CS superior para el a corto plazo.	⊕⊕⊕○ Moderada	Ventaja clara inicial para CS; evidencia ligeramente rebajada por riesgo de sesgo e inconsistencia.
Epicondilitis (dolor/función; medio/largo plazo)	PRP vs CS	≈750 (≈12 RCT)	PRP superior a más largo plazo	⊕⊕⊕○ Moderada	Dirección consistente que favorece el PRP a largo plazo; alto I ² y algunos ensayos con alto riesgo de sesgo.
Efectos adversos	PRP vs otras inyecciones	≈1,900 (≈20 RCT)	No se han observado efectos adversos graves claramente atribuibles al PRP	⊕⊕⊕○ Moderada	La seguridad se describe sistemáticamente como favorable en los metaanálisis y revisiones generales sobre tendinopatías

PRP: Plasma rico en plaquetas; CS: corticosteroides; RCT: Ensayo clínico aleatorizado; MCID: Diferencia Mínima Clínicamente Importante

Tabla 3. Análisis GRADE del Plasma Rico en Plaquetas en lesiones musculares

Outcome	Comparación	Nº participantes (estudios)	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
RTP (distensiones agudas de grado I-II, músculos mixtos)	PRP + rehab vs placebo/rehab	≈300 (≈5 RCT)	Reincorporación más temprana con PRP	⊕⊕○○ Baja-moderada	Mejor RTS en general, pero el efecto desaparece cuando solo se tienen en cuenta los ensayos que solo incluyen isquiotibiales; sesgo de alto rendimiento, PRP y protocolos heterogéneos.
RTS (lesiones musculares/isquiotibiales de grado II)	PRP + rehab vs rehab	88 (2 RCT)	Gran reducción (≈8-16 días más rápido RTS con PRP)	⊕⊕○○ Baja-moderada	RTS de un solo centro mejoras en la puntuación RTS y menor dolor; limitados por la falta de ciego y muestras pequeñas; efecto no reproducido en ensayos más amplios y ciegos en isquiotibiales.
Tasa de reincidencia de lesiones (≥6 meses)	PRP + rehab vs placebo/rehab	≈300 (≈5 RCT)	Sin diferencias significativas	⊕⊕○○ Baja-moderada	No se observó una reducción de las recidivas con el PRP a los 6-12 meses; seguimiento y número de eventos limitados.
Dolor (poco después de la lesión)	PRP + rehab vs placebo/rehab	≈200 (≈3 RCT)	En general, no hay diferencias importantes; reducciones aisladas y pequeñas del dolor a corto plazo.	⊕○○○ Baja	No se muestra un efecto analgésico consistente; la evaluación y los puntos temporales varían, las muestras son pequeñas.
Efectos adversos	PRP + rehab vs placebo/rehab	≈350 (≈6 RCT)	Sin aumento de acontecimientos adversos graves; dolor transitorio en el lugar de la inyección.	⊕⊕○○ Baja-moderada	Muy pocos eventos adversos, en su mayoría leves; el número total es demasiado pequeño.

PRP: Plasma rico en plaquetas; CS: corticosteroides; RCT: Ensayo clínico aleatorizado; RTS: Return to sports

MÓDULO 3. APLICACIÓN EN OTRAS ESPECIALIDADES

La revisión de la evidencia que se recoge en este módulo no sustituye a la autorización de los preparados. Con independencia del nivel de evidencia disponible para cada indicación, todo preparado de PRP debe estar autorizado para la indicación clínica concreta en la que vaya a utilizarse, conforme al procedimiento descrito en el apartado 11.5, y su preparación debe estar previamente estandarizada y validada por la entidad. La información recogida en este módulo tiene por finalidad orientar esa evaluación, no anticipar su resultado.

Con el objetivo analizar las indicaciones del uso del Plasma o fibrina rico en plaquetas (PRP, PRF) adicionales a aparato locomotor y oftalmología, realizamos una exploración de la literatura en fuentes de Informes de Evaluación nacionales e internacionales, Guías de práctica clínica y en PubMed acotando a diseños de revisiones sistemáticas a partir de 2020, usando los términos (platelet-rich fibrin) OR (platelet-rich plasma) NOT (ophthalmology) NOT (musculoskeletal system)

Se encontraron estudios de interés en las siguientes áreas:

- **Medicina regenerativa**
- **Timpanoplastia**
- **Cirugía Maxilofacial**
- **Engrosamiento endometrial para implantación uterina**
- **Heridas crónicas**

1. Resumen

Medicina Regenerativa

- Una RS que incluye diversos métodos, considera la técnica una alternativa prometedora, encontrando resultados favorables del PRP en alopecia androgénica y vitíligo, pero la falta de análisis de subgrupos y la baja calidad metodológica impide extraer conclusiones
- En vitíligo el uso del PRP es prometedor, aunque la evidencia es aún preliminar

Timpanoplastia

- Un Informe de Evaluación localizado encontró cierto beneficio en la reparación de la membrana timpánica (tasa de cierre y reducción de infecciones), sin efecto sobre la audición

Cirugía maxilofacial

- El uso de PRP asociado a otros productos regeneradores óseo parece útil únicamente en algunas afecciones de cirugía maxilofacial parece tener un efecto beneficioso en aquellas patologías en las que se precisa una regeneración ósea, asociándose a una mejor tasa de cicatrización tisular asociándose su administración a un menor riesgo de osteítis alveolar. No obstante, la variabilidad de la intervención y las limitaciones descritas hacen imprescindible fomentar la investigación de alta calidad.
- Tanto la guía del Consejo de Europa de 2022 como informes de evaluación y revisiones sistemáticas identifican efectos favorables de la PRF sobre la regeneración ósea. En algunos estudios se usa combinado con otros tratamientos. En general se identifica heterogeneidad en los estudios y seguimientos cortos; aunque en general se detectan efectos favorables.

Engrosamiento endometrial

- En el ámbito de la fertilización in vitro los resultados son discrepantes. Algunos estudios, de calidad limitada, que analizan varias intervenciones, consideran que el PRP mejora las tasas de embarazo clínico y el nacimiento vivo. Sin embargo, una revisión Cochrane de 2024, encontraron una certeza de la evidencia muy baja
- Algunos estudios apuntan al potencial beneficio clínico del engrosamiento endometrial, pero se necesitan protocolos homogéneos y diseños adecuados que realicen comparaciones directas para confirmar los resultados en los fallos de implantación y en las tasas de nacidos vivos

Heridas crónicas

- Aunque los estudios apuntan efectos beneficiosos en el abordaje de úlceras venosas y úlceras por presión, la heterogeneidad en cuanto al régimen de aplicación del PRP supone la principal limitación para la extracción de conclusiones. Los resultados más consistentes se observan en las úlceras de pie diabético, donde se observan mayores tasas de curación

Tabla 1. Resumen de los resultados del PRP en otras indicaciones, por área clínica.

Áreas clínicas	Patologías	Incertidumbre/limitaciones	Resultados	Certeza GRADE
Cirugía maxilofacial	Defectos intraóseos	Heterogeneidad de los estudios Variabilidad de la intervención	Mejor tasa de cicatrización y menor riesgo de osteítis alveolar	Certeza moderada
Medicina regenerativa	Alopecia androgénica	Heterogeneidad de preparados y administración	Aumenta grosor y fortalecimiento del pelo	Certeza baja
	Vitíligo	Evidencia aún preliminar	Promueve la proliferación de melanocitos	Certeza muy baja
	Liquen escleroso	No hay evidencias ni a favor ni en contra	Reducción de síntomas	Certeza muy baja
Tratamiento de heridas	Úlceras diabéticas	Heterogeneidad del preparado y forma de administración	Reducción en el tiempo de curación, reducción del periodo de costra, mejora en la satisfacción del paciente	Certeza moderada
	Úlceras crónicas de diferente etiología	Heterogeneidad en los protocolos de aplicación	Reducción del tiempo de cicatrización	Certeza baja
	Heridas abiertas tras tratamiento del quiste pilonidal	Pocos estudios y limitación del diseño	Reducción del tiempo de cicatrización	Certeza baja
Timpanoplastia	Reparación de membrana timpánica	No aporta beneficios en la audición	Mejora las tasas de cierre y reduce la incidencia de infecciones posoperatorias	Certeza baja
Engrosamiento endometrial	Implantación uterina	Aumenta el riesgo de aborto y de parto prematuro	Tanto en el aumento del grosor endometrial como en la mejora de las tasas de embarazo clínico.	Certeza muy baja

2. Resultados de los estudios

Una Guía de práctica clínica del Consejo de Europa de 2022¹ concluyó que:

1. El uso de PRP asociado a otros productos regeneradores óseo parece útil únicamente en algunas afecciones de cirugía maxilofacial, en las que parece tener un efecto beneficioso en aquellas patologías en las que se precisa una regeneración ósea, asociándose a una mejor tasa de cicatrización tisular asociándose su administración a un menor riesgo de osteítis alveolar. No obstante, la variabilidad de la intervención y las limitaciones descritas hacen imprescindible fomentar la investigación de alta calidad.
2. En el tratamiento de la alopecia androgénica, el conjunto de los estudios muestra resultados favorables en el grosor y el número de pelos, sin efectos secundarios relevantes. No obstante, se precisa un consenso sobre la duración del tratamiento, el número de administraciones, los intervalos entre inyecciones y la necesidad de un tratamiento de mantenimiento. Estas recomendaciones se basan en estudios de nivel de evidencia moderado-bajo
3. Hay coincidencia en los estudios evaluados que el uso del PRP en las heridas de diferente origen consigue una reducción en el tiempo de curación, una reducción del periodo de costra lo que mejora la satisfacción del paciente. Limita este resultado el hecho de que se sustente en estudios de nivel IV.

3. Resultados por áreas clínicas

Medicina regenerativa

Se localizó una revisión sistemática que incluyó ensayos clínicos controlados aleatorios (ECA)¹⁷⁷ que estudian diversos tipos de métodos de medicina regenerativa (como el plasma rico en plaquetas, la fracción vascular estromal, la terapia celular, los medios acondicionados, etc.) en el tratamiento de enfermedades dermatológicas específicas. Los métodos regenerativos más comunes investigados para estas enfermedades fueron el PRP y el trasplante de células melanocíticas/queratinocíticas epidérmicas autólogas, respectivamente. Los estudios informaron de una mejora de hasta el 68,4 % en la alopecia androgénica y de hasta el 71 % en el vitíligo. Otras enfermedades incluidas en la revisión fueron alopecia areata, melasma, liquen escleroso y atrófico (LSA), acné vulgar inflamatorio, efluvio telógeno crónico, liquen plano oral erosivo y epidermólisis bullosa distrófica. La medicina regenerativa resultó ser una opción terapéutica eficaz en todos estos estudios, junto con otros métodos. Las técnicas de medicina regenerativa investigadas en este estudio comprendían el trasplante de células melanocíticas/queratinocíticas epidérmicas autólogas, el trasplante de melanocitos aislados, el trasplante de células procedentes de folículos pilosos, la suspensión de melanocitos-queratinocitos en PRP, la inyección de medio acondicionado, una combinación de PRP y factor de crecimiento fibroblástico básico, la inyección intravenosa de células madre mesenquimales, el factor de crecimiento concentrado, la fracción vascular estromal (SVF), una combinación de PRP y SVF, y la conservación de injertos capilares en PRP.

El PRP se perfila como una opción prometedora en el tratamiento de determinados trastornos dermatológicos, si bien la evidencia disponible es aún preliminar y se requieren ensayos clínicos en las distintas afecciones cutáneas para confirmar los hallazgos.

La variedad de métodos incluidos y la limitación de la calidad metodológica de la RS impide extraer conclusiones

En vitíligo, el PRP es un adyuvante prometedor que promueve la proliferación de melanocitos, pero la evidencia es aún preliminar¹⁷⁸

La Guía europea de 2023 EuroGuiDerm¹⁷⁹, centrada en liquen escleroso, concluyó que no puede emitir recomendación a favor o en contra del PRP (evidencia GRADE muy baja)

Timpanoplastia

Un Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del IECS de 2023¹⁸⁰ tras analizar las publicaciones disponibles sobre el uso de la fibrina rica en plaquetas (PRF) concluyó en la timpanoplastia para la reparación de la membrana timpánica, el PRF puede producir un beneficio neto significativo, en comparación con la timpanoplastia sin PRF, ya que mejora las tasas de cierre y reduce la incidencia de infecciones posoperatorias. Sin embargo, no se ha observado una mejora significativa en la audición. La evidencia es de baja calidad y no hay datos concluyentes sobre la reducción de las complicaciones.

Cirugía Maxilofacial

Se localizaron 7 estudios de síntesis* que analizaban el beneficio del PRP o PRF en algunas afecciones de cirugía maxilofacial, fundamentalmente en aquellas patologías en las que se precisa una regeneración ósea, asociándose a una mejor tasa de cicatrización tisular y un menor riesgo de osteítis alveolar

*Un informe de Evaluación de 2021¹⁵⁰, tres revisiones sistemáticas de 2021¹⁵² y 2023^{151,153} un metaanálisis de 2023¹⁵⁵, metaanálisis en red 2024¹⁵⁴ y una revisión Cochrane de 2022¹⁵⁶

Según la revisión realizada en el informe de evaluación de MaHTAs 2021¹⁵⁰, se encontró un nivel razonable de evidencia recuperable sobre el uso de plasma rico en plaquetas (PRP), fibrina rica en plaquetas (PRF) y factor de crecimiento concentrado (CGF) para la terapia periodontal. Las pruebas demostraron que el PRP, el PRF y el CGF, como tratamiento complementario para el tratamiento de defectos infra óseos, especialmente en el desbridamiento con colgajo abierto y este con injerto óseo, eran eficaces para reducir la profundidad de la bolsa (PD) y mejorar la ganancia del nivel de inserción clínica (CAL).

El «gold estándar» para la regeneración del tejido óseo es un autoinjerto tomado de un sitio adyacente del mismo paciente. Este procedimiento tiene repercusiones, como una segunda intervención quirúrgica, un grado de reabsorción impredecible y la escasez de sitios donantes. Por lo tanto, se pueden aplicar sustitutos óseos para evitar estas desventajas.

La RS publicada en Cells 2023¹⁵¹ considera que los factores de crecimiento autólogos liberados por los concentrados plaquetarios pueden ayudar a promover la remodelación ósea y la proliferación celular, y su aplicación parece reducir la cantidad de hueso autólogo necesaria durante la cirugía regenerativa. El seno maxilar se ha aumentado utilizando gran variedad de técnicas. Muchos autores coinciden en que los factores de crecimiento mejoran considerablemente la vascularización temprana en los injertos óseos y tienen una influencia proangiogénica significativamente positiva in vivo cuando se combinan con materiales aloplásticos y xenogénicos, reduciendo la inflamación y el dolor postoperatorio, estimulando la regeneración de los tejidos lesionados y acelerando su curación. Según la revisión sistemática aún se necesitan más estudios, pero consideran que el uso de concentrados plaquetarios autólogos puede mejorar los resultados clínicos en los casos en que se requiere una elevación considerable del seno, al mejorar la altura y el grosor óseos, la vascularización de las zonas quirúrgicas y la cicatrización posoperatoria.

Se identificó una RS de Al-Maawi et al., 2021¹⁵² con el objetivo de analizar en pacientes con dientes recién extraídos, la eficacia del PRF en la prevención del dolor y la regeneración de los tejidos blandos. Según los estudios analizados, el PRF es más eficaz en el periodo inicial de cicatrización, entre 2 y 3 meses después de la extracción dental. Un periodo de cicatrización más prolongado puede no aportar ningún beneficio. Los datos disponibles actualmente no permiten realizar ninguna afirmación sobre el éxito a largo plazo de los implantes en alveolos tratados con PRF o su combinación con biomateriales. Debido a la heterogeneidad de los datos evaluados, no se realizó ningún metaanálisis.

Un metaanálisis en red de 2023¹⁵³ se realizó con el objetivo de evaluar los beneficios clínicos del uso de PRF con/sin otros biomateriales en el tratamiento de defectos intraóseos periodontales. Se incluyeron treinta y ocho estudios con 1157 participantes. Los análisis mostraron que la fibrina rica en plaquetas sola o asociada a biomateriales presentaron una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el desbridamiento con colgajo abierto ($p < 0,05$, evidencia de certeza baja a alta). Ni los biomateriales solos ni la fibrina rica en plaquetas + biomateriales mostraron una diferencia estadísticamente significativa en comparación con la fibrina rica en plaquetas sola ($p > 0,05$, evidencia de certeza muy baja a alta). La fibrina rica en plaquetas + biomateriales mostraron diferencias insignificantes en comparación con los biomateriales solos ($p > 0,05$, evidencia de certeza muy baja a alta). El aloinjerto + membrana de colágeno ocupó el primer lugar en la reducción de la profundidad de la bolsa periodontal, mientras que la fibrina rica en plaquetas + hidroxiapatita ocupó el primer lugar en la ganancia ósea.

Aunque el aloinjerto + membrana de colágeno y la fibrina rica en plaquetas + hidroxiapatita obtuvieron la mejor puntuación en términos de reducción de la profundidad de la bolsa periodontal y ganancia ósea, respectivamente, la diferencia entre las distintas terapias regenerativas sigue siendo insignificante, por lo que aún se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.

La revisión sistemática y metaanálisis de Fabio et al.¹⁵⁴ sugieren que el uso de PRF para regenerar defectos óseos periodontales en seres humanos puede ser eficaz en comparación con otras técnicas regenerativas. Sin embargo, los resultados pueden variar en función de varios factores, entre ellos el tipo de defecto periodontal, la técnica quirúrgica utilizada y la calidad de los estudios incluidos.

La intervención del PRF combinada con diferentes tratamientos como la metformina, el desbridamiento con colgajo abierto, el PRP, el injerto óseo y las estatinas tiene un impacto significativo en la mejora de la reducción de la profundidad y, ganancia del nivel de inserción clínica. El uso del PRF mejoró significativamente la regeneración de los defectos óseos periodontales en comparación con otros tratamientos.

La mezcla de PRF con injerto óseo mostró mejores resultados que el uso de relleno óseo y PRF por sí solos. Sin embargo, estos resultados no presentan significación estadística y amplios intervalos predictivos, lo que podría dar lugar a resultados nulos en futuros ensayos clínicos.

Una de las principales limitaciones de esta revisión sistemática y metaanálisis es la heterogeneidad entre los estudios incluidos.

Las variaciones en el diseño del estudio, la demografía de los pacientes, los tipos de defectos periodontales, las técnicas quirúrgicas y los protocolos de preparación del PRF pueden haber contribuido a una heterogeneidad significativa en los resultados. Esta heterogeneidad dificulta la extracción de conclusiones definitivas y puede limitar la generalización de los hallazgos.

La revisión de Miron RJ et al¹⁵⁵ encontró que el uso de PRF mejoró significativamente los resultados clínicos en defectos intraóseos en comparación con el uso exclusivo del desbridamiento con colgajo abierto. La adición de PRF a un material de injerto óseo, así como la adición de diversas biomoléculas pequeñas al PRF, pueden ofrecer ventajas clínicas adicionales, lo que justifica la realización de más investigaciones. Sigue siendo necesario realizar investigaciones futuras que estudien diversos protocolos de PRF, resultados a más largo plazo, así como el PRF a nivel histológico humano.

Una Revisión Cochrane de 2022¹⁵⁶ sobre las intervenciones locales para el tratamiento de la osteítis alveolar (alveolitis seca) encontró que, en comparación con el placebo, la colocación de plasma rico en plaquetas después de las extracciones no fue superior para reducir el riesgo de presentar alveolitis seca (RR 0,51; IC del 95%: 0,19 a 1,33; p = 0,17; dos estudios, 127 participantes; evidencia de certeza muy baja).

Engrosamiento endometrial para implantación uterina

La implantación intrauterina de PRP se ha descrito como una técnica prometedora para mejorar la receptividad y el grosor del endometrio en casos en los que se detecta un revestimiento endometrial delgado (EMT) y fallo de implantación recurrente en mujeres infértiles. El PRP contiene factores de crecimiento implicados en la angiogénesis y la receptividad endometrial, por lo que se ha convertido en una técnica de tratamiento viable en medicina reproductiva, ya que mejora sustancialmente la receptividad endometrial. Se ha descrito que la delicada interacción entre el aumento de elementos y citocinas en el PRP aumenta la proliferación celular, la angiogénesis y la reparación tisular en el endometrio. Esta función de recuperación del PRP tiene implicaciones vitales para mejorar las tasas de implantación y, a largo plazo, mejorar la eficacia de la reproducción asistida con fecundación in vitro.

Al aumentar el reclutamiento y la activación de las células madre endometriales, el PRP mejora la restauración del tejido endometrial dañado y aumenta la liberación de elementos cruciales para la implantación.¹⁵⁷

Se localizaron una revisión sistemática Cochrane¹⁵⁸ y cuatro metaanálisis en red^{159,160,161,162}

La RS Cochrane de 2024¹⁵⁸ incluyó 12 ECA de grupos paralelos que reclutaron a un total de 1069 mujeres. El objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad de la infusión/inyección intrauterina e intraovárica de plasma rico en plaquetas en mujeres infértiles que se someten a ciclos de técnicas de reproducción asistida. Identificaron tres grupos de comparación diferentes. Usando GRADE, evaluaron la certeza de la evidencia como muy baja para casi todos los resultados.

Nueve estudios evaluaron la PRP intrauterina frente a la ausencia de intervención o un placebo. Ocho incluyeron a mujeres con al menos dos o tres fracasos de implantación previos.

Solo uno de los estudios se evaluó con bajo riesgo de sesgo para cada resultado. Este estudio proporcionó evidencia de muy baja certeza sobre el efecto de la inyección intrauterina de PRP frente a la ausencia de intervención en el nacimiento vivo y el aborto espontáneo. Si se supone que la probabilidad de nacidos vivos tras la ausencia de intervención es del 17 %, entonces la probabilidad tras la PRP intrauterina sería del 7 % al 40 %; y si el riesgo de aborto espontáneo tras la ausencia de intervención es del 4 %, entonces el riesgo tras la PRP intrauterina sería del 1 % al 24 %.

Cuando analizaron todos los estudios (independientemente del riesgo de sesgo), encontraron evidencia de muy baja certeza sobre el efecto de la PRP intrauterina en comparación con placebo o ninguna intervención sobre el nacimiento vivo o el embarazo en curso y el aborto espontáneo.

La síntesis de todos los estudios proporcionó evidencia de muy baja certeza sobre el efecto de la PRP intrauterina en comparación con el placebo o la ausencia de intervención en el embarazo clínico, el embarazo múltiple y el embarazo ectópico (evidencia de muy baja certeza).

La infusión intrauterina de PRP puede aumentar el riesgo de parto prematuro en comparación con la ausencia de intervención (evidencia de baja certeza).

Ningún estudio informó sobre dolor, infección, reacción alérgica, restricción del crecimiento fetal o anomalías fetales.

Los autores concluyeron que no están seguros del efecto de la administración intrauterina o intraovárica de PRP en los resultados de la técnica de reproducción asistida en mujeres infértiles. Los resultados combinados deben interpretarse con precaución. Solo uno de los 12 estudios incluidos se consideró de bajo riesgo de sesgo. Otras limitaciones de los ensayos incluidos fueron la falta de información sobre los nacidos vivos, la deficiente descripción de los métodos, la falta de registro prospectivo del protocolo, la baja precisión debido al reducido número de participantes inscritos, la indirecta debida a las subpoblaciones y entornos específicos estudiados, y los datos de seguridad insuficientes o inexistentes.

- Una revisión sistemática y metaanálisis en red de 2024¹⁵⁹ realizó una búsqueda bibliográfica hasta enero de 2024 para identificar ensayos relevantes que compararan la receptividad endometrial y los resultados del embarazo de la gonadotropina coriónica humana (hCG), el plasma rico en plaquetas (PRP), la infusión del factor estimulante de colonias de granulocitos (IG-CSF) y las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en pacientes con endometrio delgado.

Las pruebas disponibles revelaron que la hCG y el CSF subcutáneo o intrauterino (SG-CSF) pueden ser las mejores opciones de tratamiento para las pacientes con endometrio delgado en la actualidad. Sin embargo, se necesitan estudios futuros de alta calidad y a gran escala para validar nuestros hallazgos.

- Un metaanálisis en red de 2025¹⁶⁰ incluyó dieciocho ECA que abarcaban seis intervenciones (aspirina oral, Ding Kun Dan, infusión intrauterina de plasma rico en plaquetas [PRP], infusión intrauterina de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [G-CSF], inyección intramuscular de hormona de crecimiento humana recombinante [rhGH] y estimulación eléctrica neuromuscular [NMES]). El metaanálisis en red reveló lo siguiente: 1) Grosor endometrial: todos los grupos de intervención mostraron diversos grados de eficacia en el aumento del grosor en comparación con el grupo de control. Los tres primeros puestos en eficacia los ocuparon el G-CSF, la aspirina y el PRP 2) Tasa de embarazo clínico: el PRP ocupó el primer lugar en la mejora de las tasas de embarazo seguido de la aspirina y Ding Kun Dan. En general, el PRP mostró ventajas significativas tanto en el aumento del grosor endometrial como en la mejora de las tasas de embarazo clínico, lo que lo convierte en la intervención más prometedora. El PRP demuestra el mejor potencial de aplicación clínica en el tratamiento del endometrio delgado, especialmente en la mejora de las tasas de embarazo clínico. Se necesitan futuros ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad para validar y optimizar aún más las estrategias de intervención.

-Un metaanálisis en red de estudios aleatorizados de 2025¹⁶¹ comparó la eficacia de varios tratamientos de infusión intrauterina, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el plasma rico en plaquetas (PRP), la gonadotropina coriónica (HCG) y células mononucleares de sangre periférica (PBMC), para mejorar la tasa de embarazo clínico (CPR), la tasa de nacidos vivos (LBR) y la tasa de abortos espontáneos (MR) en mujeres con fallos recurrentes en la implantación (RIF). Incluyeron 25 ensayos aleatorizados con 3035 pacientes. Todos los hallazgos confirmaron que las infusiones intrauterinas de PRP y PBMC mejoran significativamente los resultados del embarazo en mujeres con RIF. El PRP se reveló como el tratamiento más eficaz. Sin embargo, concluyeron que, para establecer el enfoque más eficaz para el tratamiento de pacientes con RIF, las investigaciones futuras deberían dar prioridad a las comparaciones directas y sólidas entre el PRP y otras estrategias terapéuticas, garantizando una evaluación exhaustiva de su eficacia relativa.

La calidad del metaanálisis es críticamente baja, según los criterios AMSTARII

- Otro metaanálisis en red de 2024¹⁶² analizó la eficacia de cada estrategia de infusión uterina en diferentes resultados del embarazo para orientar la toma de decisiones clínicas en mujeres con fallos repetidos de implantación. El estudio incluyó un total de 11 métodos de perfusión uterina: placebo, gonadotropina coriónica humana (HCG), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), plasma rico en plaquetas (PRP), células mononucleares de sangre periférica (PBMC), hormona del crecimiento (GH), dexametasona (DEX), sobrenadante de cultivo de embriones (ESC), mononucleares de sangre periférica (PBMC), hormona del crecimiento (GH), dexametasona (DEX), sobrenadante de cultivo embrionario (ESC), PRP combinado con G-CSF (PRP+G-CSF), RPR combinado con inyección subcutánea de G-CSF (RPR+G-CSFsc), G-CSF combinado con inyección subcutánea de AXaIU (G-CSF+AXaIUsc). La infusión intrauterina de HCG, PBMC, G-CSF y PRP mejora significativamente los resultados del embarazo en pacientes con fallos repetidos de implantación en comparación con controles en blanco o placebo, y el PRP mejoró más el embarazo clínico y el nacimiento vivo. La infusión de GH y ESC podría mejorar los resultados del embarazo, pero la infusión uterina de DEX mostró un alto índice de abortos espontáneos. La terapia combinada no mostró una ventaja significativa sobre la monoterapia.

Los autores concluyen que la infusión intrauterina de HCG, PBMC, G-CSF y PRP son estrategias prometedoras para mejorar los resultados del embarazo en pacientes infértiles con fallos recurrentes de implantación. Entre estos tratamientos, el PRP puede ser el mejor. Se necesitan más investigaciones para explorar el efecto de las combinaciones de fármacos y también de los fármacos menos utilizados.

La calidad del metaanálisis es críticamente baja, según los criterios AMSTARII

Heridas crónicas

Un gran número de heridas no curan o requieren mucho tiempo para cicatrizar, evolucionando a la cronicidad. Las heridas crónicas afectan a alrededor del 1% de la población europea. Dentro de las heridas crónicas, las más frecuentes suelen ser las úlceras por presión. Debido a su base etiológica multicomponente, las úlceras crónicas constituyen un problema importante para la salud y la calidad de vida de los pacientes y, en muchos casos, pueden agravar el pronóstico de las distintas patologías que padecen. Se han propuesto nuevos tratamientos para lograr la regeneración tisular de las heridas crónicas. Entre las intervenciones biológicas en fase de investigación está el plasma rico en plaquetas (PRP).¹⁶³

Resultados de los estudios

Se tomó como punto de partida el informe de evaluación elaborado en el marco de la RedETS del Ministerio de Sanidad¹⁶³, donde se consideró que la combinación de resultados de los estudios existentes muestra que el uso del PRP para el tratamiento en heridas crónicas y complejas aumenta la proporción de heridas completamente curadas, así como el porcentaje de área de herida curada al final de la intervención, mientras que disminuye el tiempo para completar la curación de la herida. El efecto del PRP en pacientes con úlceras de pie diabético muestra mayores beneficios que en los pacientes con otro tipo de heridas (úlceras venosas, úlceras por presión).

Tras el análisis de coste efectividad se sugirió la incorporación del PRP al SNS para el tratamiento de las heridas de pie diabético (con un techo de precio).

La exploración de la literatura de los últimos cinco años ha identificado dos Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS), uno de la Agencia AHRQ de 2020¹⁶⁴ y otro de ECRI de 2021¹⁶⁵ y 10 Revisiones sistemáticas^{166,167,168,169,170,171,172,173,174,175}

- El IETS de la AHRQ¹⁶⁴ concluyó que el plasma rico en plaquetas autólogo basado en una fuerza de la evidencia moderada aumenta el cierre completo de la herida o su cicatrización, y una fuerza de evidencia baja acorta el tiempo de cicatrización y reduce el tamaño de la herida en personas con úlceras diabéticas en las extremidades inferiores. La evidencia es insuficiente para estimar el efecto del plasma rico en plaquetas autólogo sobre la cicatrización de heridas en personas con úlceras venosas o úlceras por presión en las extremidades inferiores.
- El Informe de Evidencia clínica de la Agencia ECRI¹⁶⁵ concluyó que las pruebas de fuerza moderada de una revisión sistemática (RS) con metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECA) revelaron que la terapia con PRP añadida al cuidado de las heridas para las úlceras de pie diabético aumentaba el cierre completo de las heridas; las pruebas de baja fuerza revelaron que el PRP acortaba el tiempo necesario para el cierre completo de las heridas y reducía el área y la profundidad de las mismas en comparación con el cuidado de las heridas sin terapia con PRP. En cuanto a los resultados de tasas de hospitalización, amputación, reducción del dolor, infección de la herida, recurrencia, eventos adversos graves (EA) y muertes, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados con o sin PRP.
- El metaanálisis elaborado por Kunder et al. 2023¹⁶⁶ en pacientes con úlceras de pie diabético concluyó que el uso del PRP autólogo era eficaz y proporcionaba mejores resultados en cuanto a tasa y velocidad de curación de las úlceras. El estudio concluyó que un factor a tener en cuenta en la mejoría de los pacientes es el tipo de aplicación del preparado, proporcionando mejores resultados sí se administra de forma inyectada. Los mejores resultados del plasma se mantenían incluso en pacientes con comorbilidades.
- Li et al. 2023¹⁶⁷ elaboran un metaanálisis en el que se incluyen pacientes con úlceras crónicas de diferentes etiologías. Utilizan PRP autólogo de forma tópica y se comparan ambos grupos a las 8 y 12 semanas. En comparación al grupo control, se evidenciaron mejores tasas de curación, sin diferencia significativa en cuanto a infección de las lesiones o recurrencias. La heterogeneidad en cuanto al régimen de aplicación del PRP supuso la principal limitación a la realización del estudio.
- El metaanálisis de Hu et al. 2024¹⁶⁸ incluye estudios que utilizan PRP autólogo, alogénico, tópico e intradérmico. Se incluyen pacientes con úlceras por presión. En el grupo tratado con PRP, se identifica una mayor tasa de curación y una mayor reducción del área ulcerada, aunque el tiempo

necesario para lograr la curación no mostró diferencias significativas respecto al grupo control. La heterogeneidad en la aplicación del tratamiento, tanto en el grupo control como en el grupo en el que se utilizó el PRP, supone una de las principales limitaciones del estudio.

- El metaanálisis llevado a cabo a cabo por Yammine et al. 2022¹⁶⁹ analizó estudios que utilizaban el PRP tanto autólogo como alogénico, tanto en formulación tópica como intradérmica, en pacientes con úlceras venosas en miembros inferiores. De nuevo, el grupo en el que se llevó a cabo la intervención mostró mejores resultados en cuanto a tasa de velocidad de curación y reducción del área ulcerada. El dolor o las infecciones no mostraron diferencias en ambos grupos. En cuanto a limitaciones del estudio, los investigadores destacan que no todas las obras fueron aleatorizadas, además de la heterogeneidad en relación con los protocolos de aplicación del preparado, lo cual pudo condicionar los resultados.
- Meznerics et al. 2022¹⁷⁰ incluyeron en el metaanálisis estudios que evaluaban el PRP autólogo tanto de forma inyectada como tópica en el tratamiento de úlceras crónicas de diferentes etiologías. Además de los mejores resultados del PRP frente al grupo control en cuanto a curación de las lesiones, reducción del área total ulcerada y mejoría del dolor, se observó que la aplicación del preparado de forma intradérmica era superior a su aplicación tópica. Esta obra es una de las pocas que contempla como variable la amputación. A pesar de que las amputaciones llevadas en el grupo control fueron más numerosas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa.
- El metaanálisis de Deng et al. 2023¹⁷¹ incluye estudios con PRP autólogo aplicado de forma tópica e inyectada en pacientes con pie diabético. Se mostró su superioridad en cuanto a tasa de curaciones y reducción del tiempo necesario para la misma. La amputación del miembro afecto, una de las principales causas de morbilidad en estos pacientes, también se vio beneficiada con el uso del PRP, y disminuyendo por tanto la necesidad de recurrir a las mismas, sin incrementarse las reacciones adversas al ser comparado con la terapia tradicional.
- Gong et al. 2023¹⁷² realizaron un metaanálisis con estudios que aplicaban de forma tópica ambas formulaciones de PRP en pacientes con pie diabético. La mayoría de ellos se centraban en la aplicación de PRP autólogo, aun así ambos tipos demostraron superioridad en cuanto a tasa de curaciones completas respecto al grupo control. Como principal limitación se identifica el pequeño tamaño de la población de los estudios incluidos.
- Fang et al. 2023¹⁷³ incluyen en el metaanálisis estudios de úlceras venosas en miembros inferiores. En el grupo de intervención, los pacientes fueron tratados con PRP tanto autólogo como alogénico, y tanto tópico como intradérmicamente aplicado. Quedó demostrado que su utilización acelera el proceso de cicatrización y la tasa de curaciones totales, además de favorecer la migración y proliferación celular y angiogénesis respecto al tratamiento habitual. En términos de seguridad, la formulación preferible sería el PRP autólogo. Al igual que en el caso anterior, la pequeña muestra de algunos de los estudios supone su principal limitación.
- El metaanálisis elaborado por Qu et al. 2022¹⁷⁴ analiza pacientes con úlceras crónicas de etiologías varias, tratados con PRP tópico, tanto de origen autólogo como alogénico. Su principal hallazgo fue la superioridad del plasma con relación a la curación total de lesiones respecto al abordaje convencional. En cuanto a efectos adversos, el origen autólogo es propuesto como más seguro y la formulación alogénica puede suponer mayores riesgos respecto al cuidado estándar, lo que hace necesario de más estudios para corroborar ese hecho.

- Ruiz-Muñoz et al. 2024¹⁷⁵ incluyen en el metaanálisis a pacientes con pie diabético. En el grupo tratado se utilizó PRP autólogo tanto a nivel tópico como intradérmico. De forma similar a los estudios anteriores, se objetivaron mayores tasas de curación de las úlceras en el grupo tratado respecto al grupo control. Las pequeñas muestras de algunos de los estudios incluidos podrían condicionar estos resultados. A pesar de esto, establecen que el PRP podría ser considerado como de primera elección en el abordaje del pie diabético.

La calidad de las revisiones sistemática fue analizada utilizando la herramienta AMSTAR, encontrando en general buena calidad. Se identificó el cumplimiento de 8/10 dominios en las revisiones de Kunder et al.¹⁶⁶ y Gong et al.¹⁷², 8,5/10 la de Yammine et al.¹⁶⁹, 9/10 las de Meznerics et al.¹⁷⁰, Hu et al.¹⁶⁸ Deng et al.¹⁷¹ y Fang et al.¹⁷³. Las que obtuvieron mayor calidad (9.5/10) fueron las de Ruiz-Muñoz et al.¹⁷⁵ Qu et al.¹⁷⁴ y Li et al.¹⁶⁷

- Una RS Cochrane de 2022¹⁷⁶ analizó el uso de diversos apósitos y agentes tópicos para el tratamiento de las heridas abiertas tras el tratamiento quirúrgico del quiste pilonidal sacro coccígeo y encontró que el plasma rico en plaquetas podría reducir el tiempo de cicatrización de la herida en comparación con la gasa absorbente estéril. Ningún estudio facilitó datos sobre la proporción de heridas cicatrizadas. Concluyeron que el plasma rico en plaquetas podría reducir el tiempo para retomar las actividades cotidianas normales (210 participantes, dos estudios; evidencia de certeza baja)

GRUPO DE EXPERTOS (por orden alfabético)

- Marina Álvarez Miranda, Organización Nacional de Trasplantes
- Ruth Barrio Ortega, Organización Catalana de Trasplantes (OCATT)
- Soledad Benot López, Comisiones de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Servicio Andaluz de Salud
- José Luis Bueno Cabrera, Unidad de Hemoterapia, Servicio de Hematología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid
- Nerea Castillo Flores, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona
- Diego Delgado San Vicente, Unidad de Terapia Biológica Avanzada, Vitoria
- Jaime Etxebarria Ecenarro, Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo (Bizkaia); Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea (SESOC); Sociedad Española de Oftalmología (SEO)
- Jesús Fernández Sojo, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona
- David Galarreta Mira, Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid; Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea (SESOC); Sociedad Española de Oftalmología (SEO)
- Dolores Hernández Maraver, Organización Nacional de Trasplantes
- Antonio Mateo Orobía, Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; Sociedad Española de Superficie Ocular y Córnea (SESOC); Sociedad Española de Oftalmología (SEO)
- Sergi Querol Giner, Registro de Donantes de Médula Ósea (REDMO)
- Dinara Samarkanova, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona
- Jacinto Sánchez Ibáñez, Unidad de Criobiología-Establecimiento de Tejidos de Galicia, A Coruña
- Laura Sánchez Torres, Centro de Transfusiones, Tejidos y Células de Málaga, Málaga
- Silvia Santos Cabrera, Centro Vasco de Transfusiones y Tejidos Humanos, Bilbao
- M^a Ángeles Ventura, Inspección Provincial de Servicios Sanitarios, Almería
- Anna Vilarrodona Serrat, Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona
- Elena Vuelta López, Establecimiento de Tejidos, Fundación Clínica San Francisco, León

Revisión y agradecimientos

Durante su tramitación ante la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del SNS, el documento ha sido revisado por las autoridades competentes en materia de SoHO de las Comunidades Autónomas. Se agradecen especialmente las observaciones aportadas por la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía y por la Comunidad de Castilla y León, que han contribuido a mejorar el texto final.

REFERENCIAS

1. Council of Europe, European Committee on Organ Transplantation (CD-P-TO). Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 5th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2022.
2. Council of Europe, European Committee on Organ Transplantation (CD-P-TO). Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 6th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2026.
3. Council of Europe, European Committee on Blood Transfusion (CD-P-TS). Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 22nd ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2025.
4. Code of Federal Regulations. Title 21, Part 640.24(b) Processing. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. Revised 2025.
5. European Commission. EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products.
6. European Parliament and Council. Regulation (EC) No 1394/2007 of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products. Official Journal of the European Union L 324, 10.12.2007, p.121-137. Annex I: Manipulations not considered substantial.
7. Beitia et al. The effect of short-term cryopreservation on the properties and functionality of platelet-rich plasma
https://doi.org/10.1080/09537104.2023.2210243?urlappend=%3Futm_source%3Dresearchgate.net%26utm_medium%3Darticle.
8. McClain AK, McCarrel TM. The effect of four different freezing conditions and time in frozen storage on the concentration of commonly measured growth factors and enzymes in equine platelet-rich plasma over six months. BMC Vet Res. 2019 Aug 14;15(1):292. doi: 10.1186/s12917-019-2040-4. PMID: 31412868; PMCID: PMC6694589.
9. Wang C, Yao B. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Med Res. 2025 Oct 17;30(1):992. doi: 10.1186/s40001-025-03253-4. PMID: 41107915; PMCID: PMC12535052.
10. Shiga Y, Kubota G, Orita S, Inage K, Kamoda H, Yamashita M, Iseki T, Ito M, Yamauchi K, Eguchi Y, Sainoh T, Sato J, Fujimoto K, Abe K, Kanamoto H, Inoue M, Kinoshita H, Furuya T, Koda M, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Ohtori S. Freeze-Dried Human Platelet-Rich Plasma Retains Activation and Growth Factor Expression after an Eight-Week Preservation Period. Asian Spine J. 2017 Jun;11(3):329-336. doi: 10.4184/asj.2017.11.3.329. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28670400; PMCID: PMC5481587.
11. Arita A, Tobita M. Adverse events related to platelet-rich plasma therapy and future issues to be resolved. Regen Ther. 2024 Jul 20; 26:496-501. doi: 10.1016/j.reth.2024.07.004.
12. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. Br J Ophthalmol. 2004;88(11):1467-1474. doi:10.1136/bjo.2004.044347.
13. Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, Merayo-Llows J, Orive G. Plasma rich in growth factors for the treatment of ocular surface diseases. Curr Eye Res. 2016;41(7):875-882.
14. Alio JL, Rodriguez AE, Wróbel-Dudzińska D. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. Curr Opin Ophthalmol. 2015;26(4):325-332. doi:10.1097/ICU.000000000000169.
15. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Llows J, Orive G. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. Acta Ophthalmol. 2015;93(8):e605-e614.
16. Giannaccare G, Versura P, Buzzi M, Primavera L, Pellegrini M, Campos EC. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. Transfus Apher Sci. 2017;56(4):595-604.
17. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. Br J Ophthalmol. 1999;83(4):390-395.

18. Poon AC, Geerling G, Dart JKG, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(10):1188-1197.
19. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesudovs K, Reynolds A, Bridges LR, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(5):647-652. doi:10.1136/bjo.2003.026211.
20. Jeng BH, Dupps WJ Jr. Autologous serum 50% eye drops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea.* 2009;28(10):1104-1108. doi:10.1097/ICO.0b013e3181a2a7f6.
21. Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A, Hernandez H, Alfaro J. Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res.* 2012;37(8):684-688. doi:10.3109/02713683.2012.674609.
22. Wang L, Cao K, Wei Z, Baudouin C, Labbé A, Liang Q. Autologous serum eye drops versus artificial tear drops for dry eye disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ophthalmic Res.* 2020;63(5):443-451. doi:10.1159/000505630. e-PRP
23. Alio JL, Abad M, Artola A, Rodriguez-Prats JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology.* 2007;114(7):1286-1293.e1. doi:10.1016/j.opthta.2006.10.044.
24. Alio JL, Rodriguez AE, Martinez LM. Autologous fibrin membrane combined with solid platelet-rich plasma in the management of perforated corneal ulcers: a pilot study. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(6):745-751.
25. Arnalich F, Rodriguez AE, Luque-Rio A, de Miguel MP, Alio JL. Solid platelet rich plasma in corneal surgery. *Curr Eye Res.* 2016;41(7):866-874.
26. Wróbel-Dudzińska D, Alio J, Rodriguez A, Suchodoła-Ratajewicz E, Kosior-Jarecka E, Rymgayłło-Jankowska B, et al. Clinical efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of neurotrophic corneal ulcer. *J Ophthalmol.* 2018;2018:3538764. doi:10.1155/2018/3538764.
27. Metheetrairut C, Ngowyutagon P, Tunganuntarat A, Khowawisetsut L, Kittisares K, Prabhasawat P. Comparison of epitheliotropic factors in platelet-rich plasma versus autologous serum and their treatment efficacy in dry eye disease. *Sci Rep.* 2022;12:8906. doi:10.1038/s41598-022-12879-x.
28. Mohammed MA, Allam IY, Shaheen MS, Lazreg S, Doheim MF. Lacrimal gland injection of platelet rich plasma for treatment of severe dry eye: a comparative clinical study. *BMC Ophthalmol.* 2022 Aug 13;22(1):343. doi: 10.1186/s12886-022-02554-0. PMID: 35964112; PMCID: PMC9375917.
29. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Etxebarria J, Durán JA. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea.* 2010;29(8):843-848.
30. López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea.* 2011;30(12):1312-1317.
31. Merayo-Llodes J, Sanchez RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, et al. Autologous plasma rich in growth factors eyedrops in refractory cases of ocular surface disorders. *Ophthalmic Res.* 2015;55(2):53-61. doi:10.1159/000439280.
32. Merayo-Llodes J, Sanchez-Avila RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, et al. Safety and efficacy of autologous plasma rich in growth factors eye drops for the treatment of evaporative dry eye. *Ophthalmic Res.* 2016;56(2):68-73.
33. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llodes J, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, et al. The effect of immunologically safe plasma rich in growth factor eye drops in patients with Sjögren syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(5):391-399.
34. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llodes J, Riestra AC, Fernández ML, Begoña L, Orive G, et al. Treatment of patients with neurotrophic keratitis stages 2 and 3 with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) eye-drops. *Int Ophthalmol.* 2018;38(3):1193-1204.
35. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Riestra A, Merayo-Llodes J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 2015;135:118-126. doi:10.1016/j.exer.2015.02.016.

36. Etxebarria J, Sanz-Lázaro S, Hernáez-Moya R, Freire V, Durán JA, Morales MC, et al. Serum from plasma rich in growth factors regenerates rabbit corneas by promoting cell proliferation, migration, differentiation, adhesion and limbal stemness. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(8):e693-e705. doi:10.1111/aos.13371.
37. Anitua E, Reparaz I, Alkhraisat MH. Plasma rich in growth factors as a treatment for ocular fundus diseases: Mapping current applications and future directions. *Biomed Pharmacother.* 2025 Oct;191:118440. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118440. Epub 2025 Aug 28. PMID: 40882516.
38. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llves J, Riestra AC, Berisa S, Lisa C, Sánchez JA, Muruzabal F, Orive G, Anitua E. Plasma rich in growth factors membrane as coadjuvant treatment in the surgery of ocular surface disorders. *Medicine (Baltimore).* 2018 Apr;97(17):e0242. doi: 10.1097/MD.00000000000010242. PMID: 29702971; PMCID: PMC5944476.
39. Anitua E, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llves J, Muruzabal F, Orive G. Effects of heat-treatment on plasma rich in growth factors-derived autologous eye drop. *Exp Eye Res.* 2014;119:27-34.
40. Anitua E, de la Fuente M, Alcalde I, Sánchez C, Merayo-Llves J, Muruzabal F. Development and optimization of freeze-dried eye drops derived from plasma rich in growth factors technology. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(9):30. doi:10.1167/tvst.9.9.30.
41. Anitua E, de la Fuente M, Muruzabal F, Merayo-Llves J, Orive G. Stability of freeze-dried plasma rich in growth factors eye drops stored for 3 months at different temperature conditions. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(2):354-360. doi:10.1177/1120672120913035.
42. Anitua E, de la Sen-Corcuera B, Orive G, Sánchez-Ávila RM, Heredia P, Muruzabal F, Merayo-Llves J. Progress in the use of plasma rich in growth factors in ophthalmology: from ocular surface to ocular fundus. *Expert Opin Biol Ther.* 2022 Jan;22(1):31-45. doi: 10.1080/14712598.2021.1945030. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34275392.
43. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):459-61. doi: 10.1002/art.1780270415. PMID: 6712760.
44. Zeppieri M, Gagliano C, Avitabile A, Maniaci A, Cappellani F, Foti R, Incognito GG, Incognito D, Foti R. Platelets in Dry Eye Disease: A Narrative Review of Biological Mechanisms and Therapeutic Applications Derived from Platelets. *Life (Basel).* 2025 Nov 20;15(11):1785. doi: 10.3390/life15111785. PMID: 41302208; PMCID: PMC12654242.
45. He CZ, Zeng ZJ, Liu JQ, Qiu Q, He Y. Autologous serum eye drops for patients with dry eye disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne).* 2024 Sep 13;11:1430785. doi: 10.3389/fmed.2024.1430785. PMID: 39346942; PMCID: PMC11427303.
46. Quan NG, Leslie L, Li T. Autologous Serum Eye Drops for Dry Eye: Systematic Review. *Optom Vis Sci.* 2023 Aug 1;100(8):564-571. doi: 10.1097/OPX.0000000000002042. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37410855; PMCID: PMC10510841.
47. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Marano G, Capuzzo E, Pati I, Masiello F, Veropalumbo E, Pupella S, Vaglio S, Liunbruno GM. Serum eye drops for the treatment of ocular surface diseases: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2019 May;17(3):200-209. doi: 10.2450/2019.0080-19. PMID: 31246562; PMCID: PMC6596382.
48. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 28;2(2):CD009327. doi: 10.1002/14651858.CD009327.pub3. PMID: 28245347; PMCID: PMC5510593.
49. Sabater-Cruz N, Figueras-Roca M, Ferrán-Fuertes M, Agustí E, Martínez-Conesa EM, Pérez-Rodríguez ML, Vilarrodona A, Casaroli-Marano RP; AMEED Study Group. Amniotic membrane extract eye drops for ocular surface diseases: use and clinical outcome in real-world practice. *Int Ophthalmol.* 2021 Sep;41(9):2973-2979. doi: 10.1007/s10792-021-01856-4. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33864578.
50. Korkmaz I, Kocamanoglu M, Gurdal M, Arici M, Yaman B, Palamar M, Egrilmez S, Yildirim N, Barut-Selver O. Clinically correlated dose of the amniotic membrane extract is superior to its transplantation in corneal wound healing. *Mol Vis.* 2024 Mar 28;30:188-199. PMID: 39563677; PMCID: PMC11575842.

51. Kilian R, Bonacci E, Donner R, Lammer J, Rizzo C, Crincoli E, De Ruvo V, Schmidinger G, Pedrotti E, Marchini G. Spotlight on Amniotic Membrane Extract Eye Drops: A Review of the Literature. *Eye Contact Lens*. 2025 Jan 1;51(1):14-19. doi: 10.1097/ICL.0000000000001136. Epub 2024 Nov 5. PMID: 39499048.
52. Basasoro A, Mendicute J, Rezola M, Burgos J, Fernández M, Esporrín-Ubieto D, Sonzogni A, Calderón M, Calafel I, Díaz A, De Souza J, Aiastrui A, Azkargorta M, Elortza F, Vecino E, Acera A. The influence of amniotic membrane proteins on corneal regeneration when delivered directly or using hydrogel platforms. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Feb 18;12:1498319. doi: 10.3389/fmed.2025.1498319. PMID: 40061375; PMCID: PMC11887299.
53. Wu WS, Chen LR, Chen KH. Platelet-Rich Plasma (PRP): Molecular Mechanisms, Actions and Clinical Applications in Human Body. *Int J Mol Sci*. 2025;26(21):10804. doi:10.3390/ijms262110804
54. Eymard F, Louati K, Noel É, et al. Indications and contraindications to platelet-rich plasma injections in musculoskeletal diseases in case of infectious, oncological and haematological comorbidities: A 2025 formal consensus from the GRIIP (International Research Group on Platelet Injections). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2025;33(6):2293-2306. doi:10.1002/ksa.12682
55. Anitua E, Nurden P, Prado R, Nurden AT, Padilla S. Autologous fibrin scaffolds: When platelet- and plasma-derived biomolecules meet fibrin. *Biomaterials*. 2019;192:440-460. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.11.029
56. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990-2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(9):e508-e522. doi:10.1016/S2665-9913(23)00163-7
57. Boffa A, Salerno M, Merli G, et al. Platelet-rich plasma injections induce disease-modifying effects in the treatment of osteoarthritis in animal models. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Published online August 2, 2021. doi:10.1007/s00167-021-06659-9
58. Primorac D, Molnar V, Rod E, et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):854. doi:10.3390/genes11080854
59. Sánchez M, Anitua E, Delgado D, et al. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: Combination of intra-articular and intraosseous injections of Platelet Rich Plasma. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(5):627-643. doi:10.1517/14712598.2016.1157162
60. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580-592. doi:10.1038/nrrheum.2016.136
61. Sánchez M, Beitia M, Pompei O, et al. Isolation, Activation, and Mechanism of Action of Platelet-Rich Plasma and Its Applications for Joint Repair. *Regenerative Medicine*. Published online December 17, 2019. doi:10.5772/intechopen.90543
62. Simental-Mendía M, Ortega-Mata D, Acosta-Olivo CA. Platelet-Rich Plasma for Knee Osteoarthritis: What Does the Evidence Say? *Drugs Aging*. 2023;40(7):585-603. doi:10.1007/s40266-023-01040-6
63. Sanchez-Lopez E, Coras R, Torres A, Lane NE, Guma M. Synovial inflammation in osteoarthritis progression. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(5):258-275. doi:10.1038/s41584-022-00749-9
64. Bensa A, Bianco Prevot L, Moraca G, Sangiorgio A, Boffa A, Filardo G. Corticosteroids, hyaluronic acid, platelet-rich plasma, and cell-based therapies for knee osteoarthritis - literature trends are shifting in the injectable treatments' evidence: a systematic review and expert opinion. *Expert Opin Biol Ther*. 2025;25(3):309-318. doi:10.1080/14712598.2025.2465833
65. Sánchez M, Jorquera C, de Dicastillo LL, et al. Real-world evidence to assess the effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of knee degenerative pathology: a prospective observational study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221100304. doi:10.1177/1759720X221100304
66. Sánchez M, Delgado D, Pompei O, et al. Treating Severe Knee Osteoarthritis with Combination of Intra- Osseous and Intra-Articular Infiltrations of Platelet-Rich Plasma: An Observational Study. *Cartilage*. 2019;10(2):245-253. doi:10.1177/1947603518756462
67. Khalilizad M, Emadian ST, Marzban Abbas Abadi M. Comparative efficacy of different doses of platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2025;20(1):221. doi:10.1186/s13018-025-05650-1

68. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2017;33(3):659-670.e1. doi:10.1016/j.arthro.2016.09.024
69. Pelluri R, Sridevi B, Guntupalli C, et al. Effect of platelet-rich plasma versus placebo or corticosteroid for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Orthop Trauma*. 2025;62:102870. doi:10.1016/j.jcot.2024.102870
70. Gao J, Ma Y, Tang J, Zhang J, Zuo J. Efficacy and safety of platelet-rich plasma and hyaluronic acid combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;144(9):3947-3967. doi:10.1007/s00402-024-05442-y
71. Xiong Y, Gong C, Peng X, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1204144. doi:10.3389/fmed.2023.1204144
72. Auroux M, Debionne T, Mainbourg S, Chapurlat R. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma compared with placebo in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2025;92(6):105947. doi:10.1016/j.jbspin.2025.105947
73. Xing D, Wang B, Zhang W, et al. Intra-articular platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: An overview of systematic reviews and risk of bias considerations. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(11):1612-1630. doi:10.1111/1756-185X.13233
74. Peng YN, Peng YH, Chen JL, Chen CPC. Intraarticular leukocyte-poor platelet-rich plasma injection is more effective than intraarticular hyaluronic acid injection in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Knee Surg & Relat Res*. 2025;37(1):15. doi:10.1186/s43019-025-00266-5
75. Li YF, Xing HH, Wei CK, et al. Platelet-Rich Plasma Is More Effective Than Hyaluronic Acid Injections for Osteoarthritis of the Knee: A Meta-analysis Based on Randomized, Double-Blinded, Controlled Clinical Trials. *Arthroscopy*. 2025;41(12):5304-5318. doi:10.1016/j.arthro.2025.06.033
76. Oeding JF, Varady NH, Fearington FW, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Alternative Injections for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Statistical Fragility Index-Based Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2024;52(12):3147-3160. doi:10.1177/03635465231224463
77. Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, Goodrich JA, Dragoo JL, McCarty EC. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2021;49(1):249-260. doi:10.1177/0363546520909397
78. Tan J, Chen H, Zhao L, Huang W. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of 26 Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. 2021;37(1):309-325. doi:10.1016/j.arthro.2020.07.011
79. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):16. doi:10.1186/s13018-017-0521-3
80. Wang Y, Zhou H, Nie Z, Cui S. Prevalence of Achilles tendinopathy in physical exercise: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med Health Sci*. 2022;4(3):152-159. doi:10.1016/j.smhs.2022.03.003
81. Nutarelli S, da Lodi CMT, Cook JL, Deabate L, Filardo G. Epidemiology of Patellar Tendinopathy in Athletes and the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2023;11(6):23259671231173660. doi:10.1177/23259671231173659
82. Chen B, Zhao Y, Guo S, et al. Tendon Tissue Engineering: Pathophysiological Mechanism and Bioengineering Therapy of Tendinopathy. *Int J Nanomedicine*. 2025;20:12529-12571. doi:10.2147/IJN.S550439
83. Zhou Y, Wang JHC. PRP Treatment Efficacy for Tendinopathy: A Review of Basic Science Studies. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9103792. doi:10.1155/2016/9103792
84. Lu J, Li H, Zhang Z, Xu R, Wang J, Jin H. Platelet-rich plasma in the pathologic processes of tendinopathy: a review of basic science studies. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1187974. doi:10.3389/fbioe.2023.1187974

85. Sánchez M, Santos-Hernández D, Jorquera C, et al. Influence of Tendon Location on the Clinical Response to Platelet-Rich Plasma: A Prospective Cohort Study of Rotator Cuff, Achilles and Patellar Tendinopathies. *Journal of Clinical Medicine*. 2026;15(5):2005. doi:10.3390/jcm15052005
86. Scott A, LaPrade RF, Harmon KG, et al. Platelet-Rich Plasma for Patellar Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial of Leukocyte-Rich PRP or Leukocyte-Poor PRP Versus Saline. *Am J Sports Med*. 2019;47(7):1654-1661. doi:10.1177/0363546519837954
87. Fitzpatrick J, Bulsara MK, O'Donnell J, Zheng MH. Leucocyte-Rich Platelet-Rich Plasma Treatment of Gluteus Medius and Minimus Tendinopathy: A Double-Blind Randomized Controlled Trial With 2-Year Follow-up. *Am J Sports Med*. 2019;47(5):1130-1137. doi:10.1177/0363546519826969
88. Chen X, Jones IA, Park C, Vangsness CT. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Tendon and Ligament Healing: A Systematic Review and Meta-analysis With Bias Assessment. *Am J Sports Med*. 2018;46(8):2020-2032. doi:10.1177/0363546517743746
89. Nadeau-Vallée M, Ellasraoui S, Brulotte V. Platelet-rich plasma injections as a second-line treatment in patients with tendinopathy-related chronic pain and failure of conservative treatment: a systematic review and meta-analysis. *Pain Med*. 2025;26(7):407-419. doi:10.1093/pm/pnaf022
90. Fitzpatrick J, Bulsara M, Zheng MH. The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Tendinopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Am J Sports Med*. 2017;45(1):226-233. doi:10.1177/0363546516643716
91. Ye Z, Yuan Y, Kuang G, et al. Platelet-rich plasma and corticosteroid injection for tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2025;26(1):339. doi:10.1186/s12891-025-08566-3
92. Kuttyadan NP, Samad S, Shahzad M, et al. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injection for Chronic Achilles Tendinopathy: An Umbrella Systematic Review. *Cureus*. 2025;17(9). doi:10.7759/cureus.92652
93. Ahmed EAE, Alruwaili KMR, Alruwaili AH, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in Treatment of Achilles Tendinopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2025;17(2). doi:10.7759/cureus.79692
94. Hamid MSA, Sazlina SG. Platelet-rich plasma for rotator cuff tendinopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2021;16(5):e0251111. doi:10.1371/journal.pone.0251111
95. Carmona JU, López C. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Equine Tendon and Ligament Injuries: A Systematic Review of Clinical and Experimental Studies. *Veterinary Sciences*. 2025;12(4):382. doi:10.3390/vetsci12040382
96. Roy M, Reddy MH, Das D, Priyanshu null, Chandrakar D, Elavarasu AM. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in Treating Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Orthop Case Rep*. 2025;15(3):265-274. doi:10.13107/jocr.2025.v15.i03.5408
97. Miller LE, Parrish WR, Roides B, Bhattacharyya S. Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2017;3(1). doi:10.1136/bmjsem-2017-000237
98. Collins T, Alexander D, Barkatali B. Platelet-rich plasma: a narrative review. *EFORT Open Reviews*. 2021;6(4):4. doi:10.1302/2058-5241.6.200017
99. Barman A, Sinha MK, Sahoo J, et al. Platelet-rich plasma injection in the treatment of patellar tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Relat Res*. 2022;34(1):22. doi:10.1186/s43019-022-00151-5
100. AlRayes MMK. Platelet-Rich Plasma for Musculoskeletal Disorders: A Critical Review of Therapeutic Evidence and Clinical Utility. *International Journal of Physical Therapy Research & Practice*. 2025;4(8):346-352. doi:10.62464/ijoPRP.v4i8.121
101. Arthur Vithran DT, Xie W, Opoku M, Essien AE, He M, Li Y. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection Therapy in the Treatment of Patients with Achilles Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(3):995. doi:10.3390/jcm12030995
102. Bailey K, Donnelly C, O'Sullivan D, McVeigh J, Coveney N. The efficacy of platelet-rich plasma injections in the conservative management of lower limb tendinopathy: a systematic review. *Physical Therapy Reviews*. 2025;30(3):171-185. doi:10.1080/10833196.2025.2486855

103. Masiello F, Pati I, Veropalumbo E, Pupella S, Cruciani M, Angelis VD. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma for tendinopathies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfusion*. 2023;21(2):119-136. doi:10.2450/2022.0087-22
104. Kale P, Patel H, Jaiswal AM, Kale P, Patel H, Jaiswal AM. Mechanisms, Efficacy, and Clinical Applications of Platelet-Rich Plasma in Tendinopathy: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(7). doi:10.7759/cureus.65636
105. Ling SKK, Mak CTK, Lo JPY, Yung PSH. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection on the Treatment of Achilles Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2024;12(11):23259671241296508. doi:10.1177/23259671241296508
106. Nauwelaers AK, Van Oost L, Peers K. Evidence for the use of PRP in chronic midsubstance Achilles tendinopathy: A systematic review with meta-analysis. *Foot Ankle Surg*. 2021;27(5):486-495. doi:10.1016/j.fas.2020.07.009
107. Filardo G, Di Matteo B, Kon E, Merli G, Marcacci M. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018;26(7):1984-1999. doi:10.1007/s00167-016-4261-4
108. Goes RA, Lopes LR, Cossich VRA, et al. Musculoskeletal injuries in athletes from five modalities: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):122. doi:10.1186/s12891-020-3141-8
109. Sant'Anna JPC, Pedrinelli A, Hernandez AJ, Fernandes TL. Muscle Injury: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2022;57(1):1-13. doi:10.1055/s-0041-1731417
110. Li H, Usas A, Poddar M, et al. Platelet-rich plasma promotes the proliferation of human muscle derived progenitor cells and maintains their stemness. *PLoS One*. 2013;8(6):e64923. doi:10.1371/journal.pone.0064923
111. Huang S, Wang Z. Influence of platelet-rich plasma on proliferation and osteogenic differentiation of skeletal muscle satellite cells: an in vitro study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;110(4):453-462. doi:10.1016/j.tripleo.2010.02.009
112. Gao H, Zhao Z, Li J, et al. Platelet-rich plasma promotes skeletal muscle regeneration and neuromuscular functional reconstitution in a concentration-dependent manner in a rat laceration model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023;672:185-192. doi:10.1016/j.bbrc.2023.05.123
113. Soldado F, López de Jesús M, Beitia M, et al. Effects of intramuscular administration of Platelet-Rich Plasma on denervated muscle after peripheral nerve injury. *Connect Tissue Res*. 2025;66(1):10-25. doi:10.1080/03008207.2024.2446888
114. A Hamid MS, Mohamed Ali MR, Yusof A, George J, Lee LPC. Platelet-rich plasma injections for the treatment of hamstring injuries: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2014;42(10):2410-2418. doi:10.1177/0363546514541540
115. Desouza C, Shetty V. Efficacy of platelet-rich plasma in grade 2 hamstring muscle injuries: results from a randomized controlled trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2025;35(1):259. doi:10.1007/s00590-025-04377-3
116. Hamilton B, Tol JL, Almusa E, et al. Platelet-rich plasma does not enhance return to play in hamstring injuries: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2015;49(14):14. doi:10.1136/bjsports-2015-094603
117. Grassi A, Napoli F, Romandini I, et al. Is Platelet-Rich Plasma (PRP) Effective in the Treatment of Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2018;48(4):971-989. doi:10.1007/s40279-018-0860-1
118. Sheth U, Dwyer T, Smith I, et al. Does Platelet-Rich Plasma Lead to Earlier Return to Sport When Compared With Conservative Treatment in Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2018;34(1):281-288.e1. doi:10.1016/j.arthro.2017.06.039
119. Hamid MSA, Yusof A, Mohamed Ali MR. Platelet-rich plasma (PRP) for acute muscle injury: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2):e90538. doi:10.1371/journal.pone.0090538

120. Setayesh K, Villarreal A, Gottschalk A, Tokish JM, Choate WS. Treatment of Muscle Injuries with Platelet-Rich Plasma: a Review of the Literature. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(4):635-642. doi:10.1007/s12178-018-9526-8
121. de Sire A, Marotta N, Prestifilippo E, et al. Efficacy of platelet-rich plasma injection for pain relief in injured athletes: a systematic review of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness*. 2025;65(5):665-672. doi:10.23736/S0022-4707.24.16572-3
122. Pas HIMFL, Reurink G, Tol JL, Weir A, Winters M, Moen MH. Efficacy of rehabilitation (lengthening) exercises, platelet-rich plasma injections, and other conservative interventions in acute hamstring injuries: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015;49(18):1197-1205. doi:10.1136/bjsports-2015-094879
123. Kunze KN, Hannon CP, Fialkoff JD, Frank RM, Cole BJ. Platelet-rich plasma for muscle injuries: A systematic review of the basic science literature. *World J Orthop*. 2019;10(7):278-291. doi:10.5312/wjo.v10.i7.278
124. Vale D, Pereira A, Andrade JP, Castro JP. The Role of Platelet-Rich Plasma Injection for Muscle Strains in Athletes. *Cureus*. 2024;16(5):e60585. doi:10.7759/cureus.60585
125. Seow D, Shimozone Y, Tengku Yusof TNB, Yasui Y, Massey A, Kennedy JG. Platelet-Rich Plasma Injection for the Treatment of Hamstring Injuries: A Systematic Review and Meta-analysis With Best-Worst Case Analysis. *Am J Sports Med*. 2021;49(2):529-537. doi:10.1177/0363546520916729
126. O'Dowd A. Update on the Use of Platelet-Rich Plasma Injections in the Management of Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review of Studies From 2014 to 2021. *Orthop J Sports Med*. 2022;10(12):23259671221140890. doi:10.1177/23259671221140888
127. Reurink G, Goudswaard GJ, Moen MH, et al. Rationale, secondary outcome scores and 1-year follow-up of a randomised trial of platelet-rich plasma injections in acute hamstring muscle injury: the Dutch Hamstring Injection Therapy study. *Br J Sports Med*. 2015;49(18):1206-1212. doi:10.1136/bjsports-2014-094250
128. Liu M, Zhai H, Wang R, Wang J, Xiong Y, Peng Y. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection in Hamstring Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sport Rehabil*. 2026;35(2):98-105. doi:10.1123/jsr.2024-0278
129. Sánchez M, Guadilla J, Aizpurua B, et al. Biologic Strategies for Meniscus Injuries. In: *Orthopaedic Sports Medicine*. Springer, Cham; 2025:1-10. doi:10.1007/978-3-030-65430-6_111-1
130. Xie YL, Jiang H, Wang S, et al. Effect of platelet-rich plasma on meniscus repair surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(33):e30002. doi:10.1097/MD.00000000000030002
131. Xie Y, Xing Q, Wang S, Yang Z, Hu A, Wu Q. Can platelet-rich plasma enhance the effect of meniscus repair? A meta-analysis of randomized controlled trials Platelet-rich plasma and meniscus repair. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2022;30(3):10225536221131484. doi:10.1177/10225536221131483
132. Li Z, Weng X. Platelet-rich plasma use in meniscus repair treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):446. doi:10.1186/s13018-022-03293-0
133. Sánchez M, Jorquera C, Bilbao AM, et al. High survival rate after the combination of intrameniscal and intraarticular infiltrations of platelet-rich plasma as conservative treatment for meniscal lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Published online June 12, 2023. doi:10.1007/s00167-023-07470-4
134. Guenoun D, Magalon J, de Torquemada I, et al. Treatment of degenerative meniscal tear with intrameniscal injection of platelets rich plasma. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(3):169-176. doi:10.1016/j.diii.2019.10.003
135. Elphinstone JW, Alston ET, Colorado BS. Platelet-rich plasma for nonoperative management of degenerative meniscal tears: A systematic review. *J Orthop*. 2024;54:67-75. doi:10.1016/j.jor.2024.03.009
136. Chalidis B, Givissis P, Papadopoulos P, Pitsilos C. Molecular and Biologic Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) in Ligament and Tendon Healing and Regeneration: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2744. doi:10.3390/ijms24032744
137. Zhu T, Zhou J, Hwang J, Xu X. Effects of Platelet-Rich Plasma on Clinical Outcomes After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med*. 2022;10(1):23259671211061536. doi:10.1177/23259671211061535

138. Lv ZT, Zhang JM, Pang ZY, Wang Z, Huang JM, Zhu WT. The efficacy of platelet rich plasma on anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2022;33(2):229-241. doi:10.1080/09537104.2021.1902969
139. Cruciani M, Franchini M, Mengoli C, et al. Platelet-rich plasma for sports-related muscle, tendon and ligament injuries: an umbrella review. *Blood Transfus*. 2019;17(6):6. doi:10.2450/2019.0274-19
140. Shang K, Liu Y, Qadeer A. Platelet-rich plasma in peripheral nerve injury repair: a comprehensive review of mechanisms, clinical applications, and therapeutic potential. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2025;250:10746. doi:10.3389/ebm.2025.10746
141. Sánchez M, Garate A, Delgado D, Padilla S. Platelet-rich plasma, an adjuvant biological therapy to assist peripheral nerve repair. *Neural Regen Res*. 2017;12(1):1. doi:10.4103/1673-5374.198973
142. Wang S, Liu Z, Wang J, Cheng L, Hu J, Tang J. Platelet-rich plasma (PRP) in nerve repair. *Regen Ther*. 2024;27:244-250. doi:10.1016/j.reth.2024.03.017
143. Sánchez M, Garate A, Bilbao AM, et al. Platelet-Rich Plasma for Injured Peripheral Nerves: Biological Repair Process and Clinical Application Guidelines. In: *Demystifying Polyneuropathy - Recent Advances and New Directions*. IntechOpen; 2018. doi:10.5772/intechopen.81104
144. Hurley ET, Sherman SL, Stokes DJ, et al. Experts Achieve Consensus on a Majority of Statements Regarding Platelet-Rich Plasma Treatments for Treatment of Musculoskeletal Pathology. *Arthroscopy*. Published online August 23, 2023:S0749-8063(23)00673-4. doi:10.1016/j.arthro.2023.08.020
145. Murray IR, Geeslin AG, Goudie EB, Petrigliano FA, LaPrade RF. Minimum Information for Studies Evaluating Biologics in Orthopaedics (MIBO): Platelet-Rich Plasma and Mesenchymal Stem Cells. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(10):809-819. doi:10.2106/JBJS.16.00793
146. Laver L, Filardo G, Sanchez M, et al. The use of injectable orthobiologics for knee osteoarthritis: A European ESSKA-ORBIT consensus. Part 1-Blood-derived products (platelet-rich plasma). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. Published online March 4, 2024. doi:10.1002/ksa.12077
147. Kon E, de Girolamo L, Laver L, et al. Platelet-rich plasma injections for the management of knee osteoarthritis: The ESSKA-ICRS consensus. Recommendations using the RAND/UCLA appropriateness method for different clinical scenarios. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2024;32(11):2938-2949. doi:10.1002/ksa.12320
148. Eymard F, Ornetti P, Maillet J, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021;29(10):3195-3210. doi:10.1007/s00167-020-06102-5
149. Zhang Y, Shuang F, Liao D, Li X. Clinical Guidelines for the Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) for Osteoarthritis. *Bone and Arthroscopy Science*. 2025;3(3):1-13. doi:10.26689/bas.v3i3.10496
150. Thanabalen P, Atikah S, Nurkhodrudnada ML, Roza S, Izzuna MMG. Platelet Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF) and Concentrated Growth Factor (CGF) for Periodontal Therapy. *Technology Review*. Ministry of Health Malaysia: Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAS); 2021.36 p. Report No.: 004/2021. e-ISBN: 978-967-2887-23-2 978-967-2887-23-2
151. Malcangi, G.; Patano, A.; Palmieri, G.; Di Pede, C.; Latini, G.; Inchingolo, A.D.; Hazballa, D.; de Ruvo, E.; Garofoli, G.; Inchingolo, F.; et al. Maxillary Sinus Augmentation Using Autologous Platelet Concentrates (Platelet-Rich Plasma, Platelet-Rich Fibrin, and Concentrated Growth Factor) Combined with Bone Graft: A Systematic Review. *Cells* 2023, 12, 1797. <https://doi.org/10.3390/cells12131797>
152. Al-Maawi S, Becker K, Schwarz F, Sader R, Ghanaati S. Int. Efficacy of platelet-rich fibrin in promoting the healing of extraction sockets: a systematic review. *J Implant Dent*. 2021 Dec 19;7(1):117. doi: 10.1186/s40729-021-00393-0.
153. Lianmei Ye, Mubarak Ahmed Mashrah, Linhu Ge, Ying Fang, Xueqi Guo, Qing Ge, Liping Wang Network meta-analysis of platelet-rich fibrin in periodontal intrabony defects. *J Oral Pathol Med*. 2023; 52:206–215. <https://doi.org/10.1111/jop.13409>
154. Fábio França Vieira E Silva, Luis Chauca-Bajaña, Vito Carlo Alberto Caponio, Kareelend Andreina Segura Cueva, Byron Velasquez-Ron, Maria Elena Padín-Iruegas, Lays Lamolha Almeida, Alejandro Ismael Lorenzo-Pouso, José Manuel Suárez-Peñaranda, Mario Pérez-Sayáns. Regeneration of periodontal intrabony defects

- using platelet-rich fibrin (PRF): a systematic review and network meta-analysis *Odontology*. 2024 Oct;112(4):1047-1068. DOI: 10.1007/s10266-024-00949-7
155. Miron RJ, Moraschini V, Estrin N, Shibli JA, Cosgarea R, Jepsen K, Jervøe-Storm PM, Wang HL, Sculean A, Jepsen S. Autogenous platelet concentrates for treatment of intrabony defects-A systematic review with meta-analysis. *Periodontol* 2000. 2025 Feb;97(1):153-190. doi: 10.1111/prd.12598. Epub 2024 Oct 19. PMID: 39425513; PMCID: PMC11808470. DOI: 10.1111/prd.12598
 156. Daly BJM, Sharif MO, Jones K, Worthington HV, Beattie A. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 9. Art. No.: CD006968. DOI: 10.1002/14651858.CD006968.pub3.
 157. Karadbhajn P, Dzoagbe H Y, More A (May 06, 2024) Platelet-Rich Plasma (PRP) for Endometrial Treatment Efficacy and Safety in Assisted Reproductive Technology: A Comprehensive Review. *Cureus* 16(5): e59728. DOI 10.7759/cureus.59728
 158. Vaidakis D, Papapanou M, Siristatidis CS. Autologous platelet-rich plasma for assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024, Issue 4. Art. No.: CD013875. DOI: 10.1002/14651858.CD013875.pub2.
 159. Lifei Li, Zhijian Kou, Fei Zhao, Yan Wang & Xuehong Zhang (2024) Network meta-analysis of four common immunomodulatory therapies for the treatment of patients with thin endometrium, *Gynecological Endocrinology*, 40:1, 2360072, DOI: 10.1080/09513590.2024.2360072
 160. Keng F, Ling W, Zhao Z, Yudi L, Xiang L, Derong L, Junjie Z, Liuping L and Lingling Z (2025) Network meta-analysis on the efficacy of different interventions for treating thin endometrium. *Front. Endocrinol*. 16:1575248. doi: 10.3389/fendo.2025.1575248
 161. Jiang L, Wen L, Lv X, Tang N, Yuan Y.J. Comparative efficacy of intrauterine infusion treatments for recurrent implantation failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Assist Reprod Genet*. 2025 Apr;42(4):1177-1190. doi: 10.1007/s10815-025-03436-2. Epub 2025 Mar 4. PMID: 40035946 Review.
 162. Xie Q, Quan X, Lan Y, Yang X. Uterine infusion strategies for infertile patients with recurrent implantation failure: a systematic review and network meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024 Apr 16;22(1):44. doi: 10.1186/s12958-024-01221-x. PMID: 38627790; PMCID: PMC11020641.
 163. del Pino Sedeño T, Trujillo Martín MM, Linertová R, Toledo Chávarri A, Andia Ortiz I, Kaiser Girardot S, León Salas B, Aragón Sánchez J, de Pascual Medina AM, Rodríguez Huerta D, Herrera Ramos E, Ferrer Solá M, Iruzubieta Barragan FJ, Serrano Aguilar P. Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de heridas crónicas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. <https://sescs.es/seguridad-efectividad-clinica-y-coste-efectividad-del-plasma-rico-en-plaquetas-para-el-tratamiento-de-heridas-cronicas/>
 164. Qu W, Wang Z, Hunt C, Morrow AS, Urtecho M, Amin M, Shah S, Hasan B, Abd-Rabu R, Ashmore Z, Kubrova E, Prokop LJ, Murad MH. Platelet-Rich Plasma for Wound Care in the Medicare Population. Technology Assessment Program Project ID 040-353- 492. (Prepared by the Mayo Clinic Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290201500013I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2020. Available at: <http://www.ahrq.gov/research/findings/ta/index.html>.
 165. Platelet-rich Plasma Therapy for Diabetic Foot Ulcers. CLINICAL EVIDENCE ASSESSMENT. ECRI November 2021
 166. Kunder V, Sharma KC, Rizvi Z, Soubelet R, Ducharme M. The Use of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Scoping Review. *Cureus*. 2023 15(8):e43452.
 167. Li S, Xing F, Yan T, Zhang S, Chen F. The Efficiency and Safety of Platelet-Rich Plasma Dressing in the Treatment of Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pers Med*. 2023 Feb;13(3):430.
 168. Hu Z, Xv H, Feng A, Wang S, Han X. Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma for Pressure Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Low Extrem Wounds*. 2024 Ene;15347346241227001.

169. Yammine K, Ghanimeh J, Jil Agopian S, Assi C, Hayek F. PRP Versus Standard of Care for Venous leg Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Comparative Studies. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022 Abr 14;15347346221094424.
170. Meznerics FA, Fehérvári P, Dembrowszky F, Kovács KD, Kemény LV, Csupor D, et al. Platelet-Rich Plasma in Chronic Wound Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Med*. 2022 Ene;11(24):7532.
171. Deng J, Yang M, Zhang X, Zhang H. Efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma for diabetic foot ulcer healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg*. 2023 May;18(1):370.
172. Gong F, Zhang Y, Gao J, Li X, Zhang H, Ma G, et al. Effect of platelet-rich plasma vs standard management for the treatment of diabetic foot ulcer wounds: A meta-analysis. *Int Wound J*. 2023;20(1):155-63.
173. Fang Q, Zhang Y, Tang L, Li X, Zhang X, Gang JJ, Xu G. Clinical Study of Platelet-Rich Plasma (PRP) for Lower Extremity Venous Ulcers: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2023 Dic;22(4):641-653.
174. Qu S, Hu Z, Zhang Y, Wang P, Li S, Huang S, et al. Clinical Studies on Platelet-Rich Plasma Therapy for Chronic Cutaneous Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Wound Care*. 2022 Feb;11(2):56-69.
175. Ruiz-Muñoz M, Martínez-Barrios FJ, Fernández-Torres R, Lopezosa-Reca E, Marchena-Rodríguez A. Autologous platelet-rich plasma (APRP) in diabetes foot disease: a meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2024 Feb;38(2):108690.
176. Herrod PJ, Doleman B, Hardy EJ, Hardy P, Maloney T, Williams JP, Lund JN. Dressings and topical agents for the management of open wounds after surgical treatment for sacrococcygeal pilonidal sinus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 5. Art. No.: CD013439. DOI: 10.1002/14651858.CD013439.pub2.
177. Jafarzadeh A, Pour Mohammad A, Keramati H, Zeinali R, Khosravi M, Goodarzi A. Regenerative medicine in the treatment of specific dermatologic disorders: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15:176. doi: 10.1186/s13287-024-03800-6.
178. Zhu Y, Liu S, Wang C, Xu Z, Shi Z, Xing X, Dan Y, Wang Q, Wu J, Chen L, Zhang L, Zhang C, Xiang L, Jiang M. Effect of platelet-rich plasma in refractory vitiligo by promoting the differentiation of dermal melanocyte progenitors via IGFBP-2/RhoA/YAP pathway. *J Adv Res*. 2026.
179. Kirtschig G, Kinberger M, Kreuter A, et al. EuroGuiDerm Guideline Lichen Sclerosus. Version 1, June 2023.
180. Lazo E, Bardach A, Alfie V, Mejía J, Pichon-Riviere A, García Martí S, Augustovski F, Alcaraz A, Ciapponi A. Timpanoplastia con biomateriales en la reparación timpánica. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 944. Buenos Aires, Argentina; noviembre 2023. ISSN 1668-2793. Disponible en: www.iecs.org.ar.
181. Delgado D, Andrade R, Gomes E, Lopes T, Azofra J, Espregueira-Mendes J, Sánchez M. Younger age and platelet-rich plasma characteristics influence short-term outcomes in knee osteoarthritis, but independent effects remain uncertain: A systematic review with meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomised trials. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2026 Aug 17. doi: 10.1002/ksa.70567. Epub ahead of print. PMID: 42605960.
182. Jones L, Craig JP, Markoulli M, et al. TFOS DEWS III: Management and Therapy. *Am J Ophthalmol*. 2025;279:289-386.
183. Wilson BH, Cole BJ, Goodale MB, Fortier LA. Short-term storage of platelet-rich plasma at room temperature does not affect growth factor or catabolic cytokine concentration. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2018 Apr;47(4).
184. Anitua E, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llodes J, Muruzábal F, Orive G. Preservation of biological activity of plasma and platelet-derived eye drops after their different time and temperature conditions of storage. *Cornea*. 2015;34(9):1144-1148. doi:10.1097/ICO.0000000000000489.
185. Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology*. 1999;106(10):1984-1989. doi:10.1016/S0161-6420(99)90412-8.

186. de Rötth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Arch Ophthalmol.* 1940;23(3):522-525. doi:10.1001/archopht.1940.00860130586006.
187. Sorsby A, Symons HM. Amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye (burns of the second degree). *Br J Ophthalmol.* 1946;30(6):337-345.
188. Sorsby A, Haythorne J, Reed H. Further experience with amniotic membrane grafts in caustic burns of the eye. *Br J Ophthalmol.* 1947;31(7):409-418. doi:10.1136/bjo.31.7.409.
189. van der Meer PF, Verbakel SK, Honohan Á, Lorinser J, Thurlings RM, Jacobs JFM, et al. Allogeneic and autologous serum eye drops: a pilot double-blind randomized crossover trial. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(8):837-842. doi:10.1111/aos.14788.
190. Janus J, Chmielewska K, Antoniewicz-Papis J. Allogeneic serum-based eye drops may give better results than autologous drops in Sjögren's syndrome dry eye. *Transfus Apher Sci.* 2024;63(5):103991. doi:10.1016/j.transci.2024.103991.
191. Rodríguez Calvo-de-Mora M, Domínguez-Ruiz C, Barrero-Sojo F, Rodríguez-Moreno G, Antúnez-Rodríguez C, Ponce-Verdugo L, et al. Autologous versus allogeneic versus umbilical cord sera for the treatment of severe dry eye disease: a double-blind randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(2):e396-e408. doi:10.1111/aos.14953.
192. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1):86-92. doi:10.1016/j.ajo.2007.03.016.
193. Kamble N, Sharma N, Maharana PK, Bandivadekar P, Nagpal R, Agarwal T, et al. Evaluation of the role of umbilical cord serum and autologous serum therapy in reepithelialization after keratoplasty: a randomized controlled clinical trial. *Eye Contact Lens.* 2017;43(5):324-329. doi:10.1097/ICL.0000000000000277.
194. Kumar A, Chaurasiya D, Sultan S, Soni D, Kubrey S, Singh P, et al. Therapeutic profile of human umbilical cord blood serum and autologous serum therapies in treatment of ocular surface disorders: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2023;39(1):36-47. doi:10.1089/jop.2022.0107.
195. Wróbel-Dudzińska D, Przekora A, Kazimierczak P, Ćwiklińska-Haszcz A, Kosior-Jarecka E, Żarnowski T. The comparison between the composition of 100% autologous serum and 100% platelet-rich plasma eye drops and their impact on the treatment effectiveness of dry eye disease in primary Sjogren syndrome. *J Clin Med.* 2023;12(9):3126. doi:10.3390/jcm12093126.
196. Kang MJ, Lee JH, Hwang J, Chung SH. Efficacy and safety of platelet-rich plasma and autologous-serum eye drops for dry eye in primary Sjögren's syndrome: a randomized trial. *Sci Rep.* 2023;13(1):19279. doi:10.1038/s41598-023-46671-2.
197. Jongkhajornpong P, Lekhanont K, Rattanasiri S, Numthavaj P, McKay G, Attia J, et al. Efficacy of 100% autologous platelet-rich plasma and 100% autologous serum in dry eye disease: a randomised controlled trial. *BMJ Open Ophthalmol.* 2024;9(1):e001857. doi:10.1136/bmjophth-2024-001857.
198. Freire V, Andollo N, Etxebarria J, Hernández-Moya R, Durán JA, Morales MC. Corneal wound healing promoted by 3 blood derivatives: an in vitro and in vivo comparative study. *Cornea.* 2014;33(6):614-620. doi:10.1097/ICO.0000000000000109.
199. Zhang Y, Li N, Ge Z, Li F. Blood component therapy for dry eye disease: a systematic review and network meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1500160. doi:10.3389/fmed.2024.1500160.
200. Mederle AL, Andrei D, Ghenciu LA, Stoicescu ER, Iacob R, Hațegan OA. Comparative efficacy of platelet-rich plasma, autologous serum, and artificial tears in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomedicines.* 2025;13(9):2316. doi:10.3390/biomedicines13092316.
201. Wang Y, Fu X, Cao D. Effect of storage temperature and time on growth factor concentration in single-harvest platelet-rich plasma. *Transfus Apher Sci.* 2025 Aug;64(4):104197.
202. Anitua E, Muruzabal F, Pino A, Merayo-Llodes J, Orive G. Biological stability of plasma rich in growth factors eye drops after storage of 3 months. *Cornea.* 2013 Oct;32(10):1380-1386.
203. Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios. DO L 117 de 5.5.2017.

204. Bueno Cabrera JL, Martínez Salamanca JI. Investigational Medicinal Product Dossier. A randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of intracavernosal infusion of platelet rich plasma (PRP) against platelet poor plasma (PPP) in the treatment of vasculogenic erectile dysfunction (PRePED study). Versión 2.0. Majadahonda: Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda; 15 de diciembre de 2019. Anexo I. Non transfusional hemotherapy products. Definitions.