



# Qrem® Cytokine – Tecnología Lab-in-a-Box para la obtención de un Suero Autólogo Rico en Citoquinas (SARC) a partir de la sangre del paciente.

## Información general – Fundamentos – Indicaciones – Revisión Bibliográfica

---

Tecnología Regenerativa Qrem es una empresa tecnológica fundada en Barcelona en 2016, con licencia de instalaciones de fabricante de producto sanitario número 7096-PS otorgada por la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS).

La compañía tiene por misión liderar la implantación de terapias regenerativas autólogas mediante dispositivos desarrollados con tecnología Lab-in-a-Box (100% automáticos y de fácil utilización) que permitan ofrecer estas terapias al mayor número de personas posible de una manera coste-efectiva en la misma consulta médica.

---

## Una nueva estrategia en regeneración tisular

La regeneración tisular mediante la modulación del sistema inmunológico es la nueva manera de entender la medicina regenerativa.

Mientras que las estrategias basadas en células madre todavía se están desarrollando en la búsqueda de una amplia eficacia clínica, los mecanismos de reparación y regeneración tisular mediados por el sistema inmunitario podrían sumarse a las estrategias regenerativas existentes o ser una alternativa al uso de células madre<sup>1,2</sup>, como por ejemplo: las células mesenquimales de médula ósea o tejido adiposo.

Las citoquinas son de gran importancia en esta nueva estrategia al orquestar el complejo proceso de la regeneración tisular.

## Las Citoquinas

Las citoquinas son una familia de proteínas de bajo peso molecular, producidas por numerosos tipos de células, entre ellas las células sanguíneas y las plaquetas. Son las responsables de regular la respuesta inmune, la inflamación, la remodelación de tejidos y la diferenciación celular.

Las citoquinas se pueden clasificar de distintas maneras; entre ellas podemos encontrar las citoquinas pro-inflamatorias que promueven la inflamación, las citoquinas anti-inflamatorias que producen el efecto contrario, y los factores de crecimiento que estimulan la reparación de tejidos entre otras muchas funciones.

La respuesta inflamatoria producida durante un proceso de daño tisular es la adecuada cuando las citoquinas pro-inflamatorias, anti-inflamatorias y los factores de crecimiento

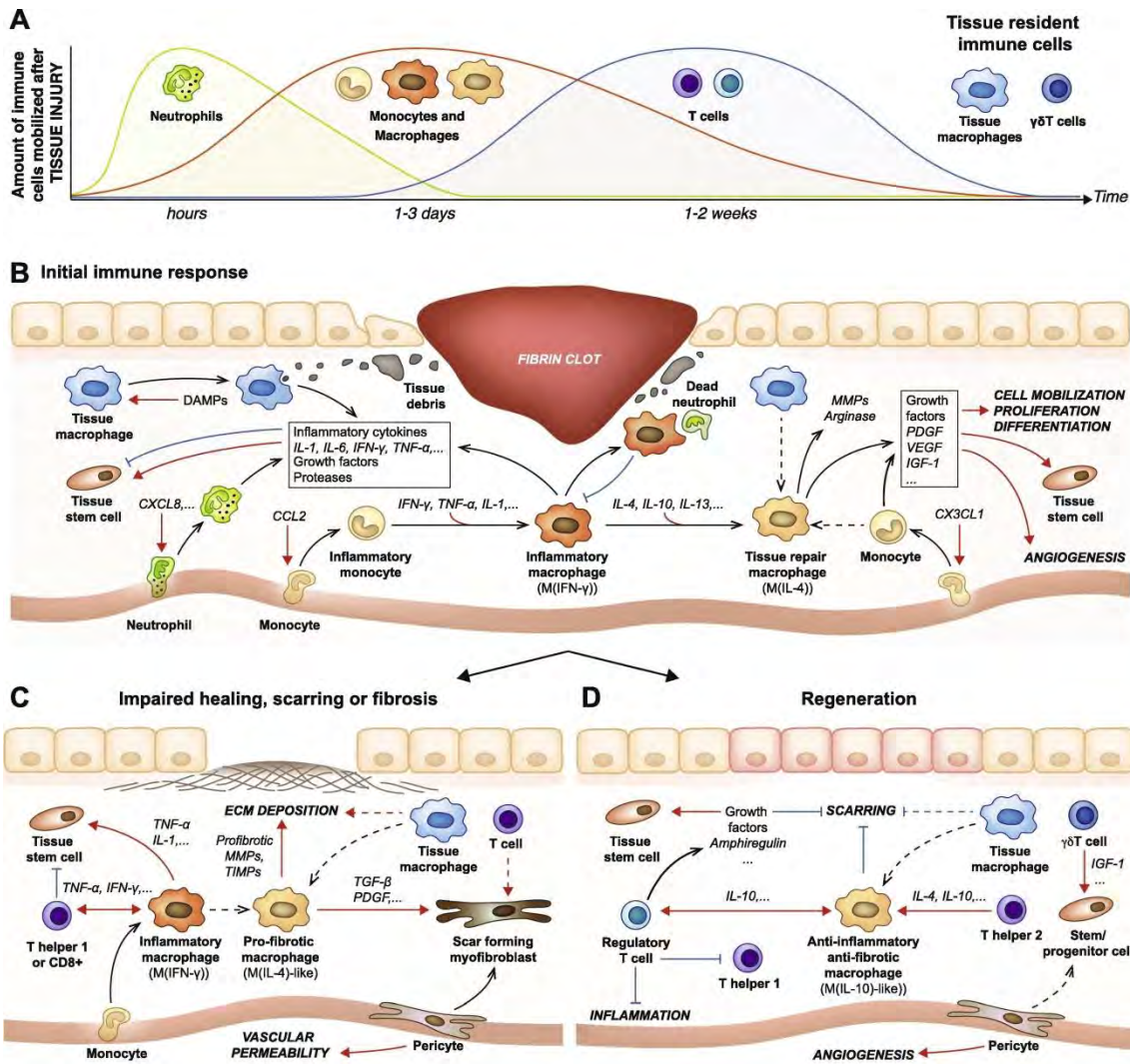
---

<sup>1</sup> <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.01.056>

<sup>2</sup> <https://doi.org/10.1016/j.regen.2018.03.001>

trabajan de forma equilibrada, en otras palabras, cuando existe una homeostasis. Si bien, aunque la inflamación es una parte necesaria del proceso de curación, no se debe prolongar durante mucho tiempo ya que puede dañar a los tejidos de forma permanente produciendo la degradación de los componentes que forman la articulación..

La regeneración tisular está dirigida por una extensa red de citoquinas<sup>3</sup> que pueden actuar de forma sinérgica tal como se muestra en las siguientes figuras.



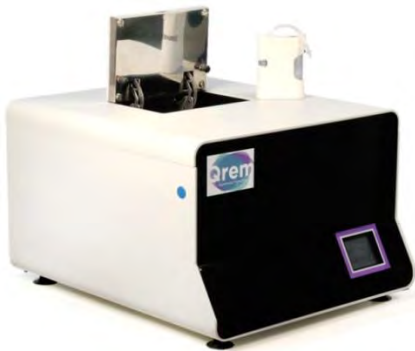
## Qrem® Cytokine

Qrem Cytokine es un novedoso sistema integrado de bioingeniería para la obtención de las citoquinas que intervienen en la regeneración tisular. A partir de la propia sangre del paciente se obtiene un Suero Autólogo Rico en Citoquinas (SARC) mediante un proceso biológico patentado de emulación ex vivo de daño tisular.

<sup>3</sup> <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.01.056>

Se trata de un producto sanitario clase IIa que ya se está comercializando en España. Tiene el marcado CE MED31489 otorgado por el Organismo Notificado nº 0476.

Es un dispositivo lab-in-a-box, sistema de sobremesa cerrado y automático, que consiste en un dispositivo (Q-Device) y un kit desechable estéril de un solo uso (Q-Kit). Puede instalarse en cualquier consulta por pequeña que sea, sin necesidad de una infraestructura especial, ni personal con formación específica.



**QREM DEVICE**

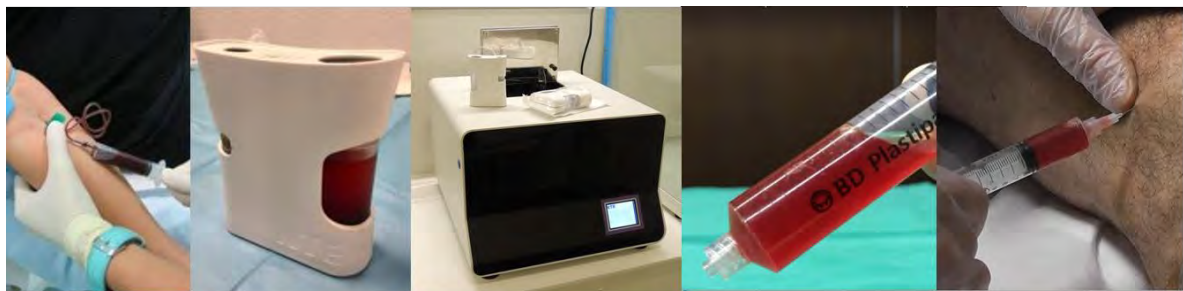
Equipo de sobremesa automático



**KIT QREM CYTOKINE**

Fungible estéril de un solo uso

## Funcionamiento de Qrem® Cytokine



Se extraen  
40 ml de  
sangre

Se rellena el  
Kit fungible

El Kit fungible se  
introduce en el  
dispositivo

El dispositivo  
obtiene el Suero  
en 30'

Se infiltra en la  
articulación  
del paciente

QREM DEVICE realiza un proceso de varios pasos que dura aproximadamente unos 30 minutos. Este proceso emula una situación de daño ex vivo con lo que las células sanguíneas se activan liberando las citoquinas contenidas en el SARC que modulan la regeneración.

El KIT QREM CYTOKINE está compuesto de dos contenedores (F y A) unidos por un canal que contiene una válvula que permite el trasvase de F hacia A en el momento adecuado del procesado. El contenedor F se llena de 18ml de sangre periférica del paciente más 2ml de citrato sódico (anticoagulante). El contenedor A se llena de 20 ml de sangre periférica.

El llenado se realiza por los puertos luer lock de los contenedores, que al mismo tiempo disponen de válvulas anti-retorno que aseguran un proceso cerrado. La sangre y el SARC que se obtendrá están confinados durante todo el proceso en el interior del KIT QREM CYTOKINE garantizando que el proceso sea seguro.

Los primeros pasos del proceso permiten obtener un concentrado de plaquetas y leucocitos en el contenedor F y un suero primario en el contenedor A. Este suero primario contiene elementos activadores autólogos como trombina y calcio, además de citoquinas anti-inflamatorias y factores de crecimiento. El siguiente paso es la apertura de la válvula que permite la mezcla del concentrado de plaquetas y leucocitos con el suero primario en el contenedor A, lo que conlleva la activación de las plaquetas y leucocitos formándose una matriz de fibrina. Mediante los últimos pasos se rompe la matriz liberándose el SARC. Todos los pasos son realizados automáticamente por el QREM DEVICE.

## Suero Autólogo Rico en Citoquinas (SARC)

El SARC es un nuevo producto ortobiológico acelular que contiene las citoquinas responsables de dirigir la regeneración tisular, como por ejemplo: la IL-10, TGF- $\beta$ 1, PDGF y IGF-1. Este producto ofrece la posibilidad de llevar a cabo nuevas estrategias regenerativas basadas en la modulación del sistema inmunológico.



El SARC se puede aplicar directamente mediante infiltraciones para el tratamiento de lesiones del aparato locomotor y también ofrece la posibilidad de usarse en combinación con las estrategias regenerativas existentes.

Mientras algunos productos biológicos persiguen obtener una única citoquina para aprovechar su efecto concreto, el SARC es un suero natural que contiene una mezcla balanceada de citoquinas que actuarán de forma colaborativa en la regeneración tisular<sup>4</sup>.

El SARC se vale de las propiedades sinérgicas de las citoquinas para estimular varias vías de señalización, promoviendo la disminución de la inflamación (señalización mediada a través de citoquinas anti-inflamatorias) y activando la regeneración del cartílago. El uso de varias citoquinas y factores de crecimiento de forma balanceada potencian la estimulación de las diferentes vías de reparación endógena.

## Normativa aplicable

El SARC es un producto biológico acelular, autólogo, derivado de la sangre obtenido sin manipulación significativa por lo que está sujeto a la normativa establecida por la AEMPS para este tipo de productos<sup>5</sup>.

## Diferencias entre el SARC y el Plasma Rico en Plaquetas

La principal diferencia es el uso de los leucocitos durante el proceso de preparación del SARC que permite obtener citoquinas anti-inflamatorias<sup>6,7</sup>.

El SARC no contiene plaquetas, ni fibrinógeno, ni ninguna célula sanguínea, contiene directamente las citoquinas anti-inflamatorias y factores de crecimiento que son los principios activos que intervienen en la regeneración.

El PRP es un concentrado de plaquetas mediadoras a las que se le añade  $\text{CaCl}_2$  para promover su activación y la liberación de gránulos, mientras que el SARC se obtiene mediante un proceso totalmente biológico, sin aditivos.

El éxito de la experiencia clínica con el PRP, principalmente en patologías moderadas y pacientes jóvenes, ha conducido a explorar nuevos ortobiológicos como Qrem Cytokine para mejorar la eficacia y ampliar el abanico de pacientes que puedan beneficiarse<sup>8,9</sup>.

## Resultados clínicos hasta el momento

Existen estudios de productos similares como nSTRIDE de ZimmerBiomet<sup>10</sup> y Orthokine de Orthogen<sup>11</sup> que validan clínicamente el uso de las citoquinas autólogas derivadas de la sangre, concretamente en artrosis de rodilla.

<sup>4</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468498817300215?via%3DIihub>

<sup>5</sup> <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>

<sup>6</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747972/>

<sup>7</sup> <http://www.elizavetakon.it/images/2017/10/10/ZB%20EMEA%20Kneed%20To%20Know%20Newsletter%208-18-17.pdf>

<sup>8</sup> <https://orthogen.com/en/home-2/>

<sup>9</sup> <https://www.zimmerbiomet.com/emea/nSTRIDEtrial>

Se realizó un estudio clínico piloto en artrosis de rodilla con Qrem Cytokine, los resultados del cual se muestran a continuación de forma resumida.

Participaron en el estudio ocho pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla:

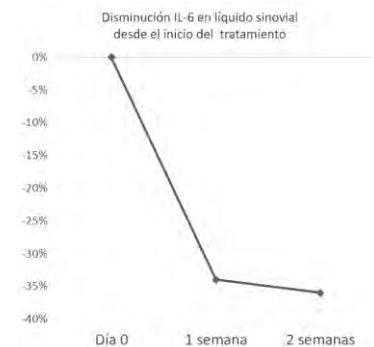
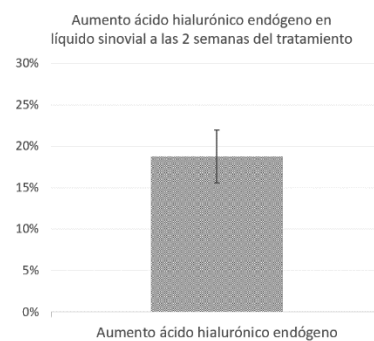
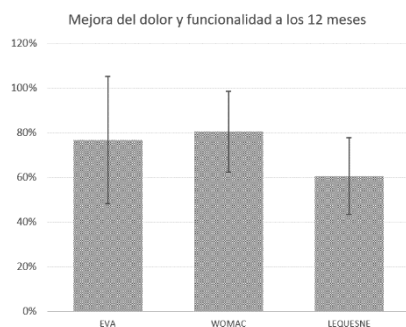
- 5 mujeres y 3 hombres
- Edad media 69.8 años (rango: 50-80 años)
- Grado de Kellgren-Lawrence: Gr. II (2 pacientes), Gr. III (1 paciente) y Gr. IV (3 pacientes)

Todos ellos tratados con 3 infiltraciones intra-articulares de SARC cada 5/7 días en la consulta médica. Antes de cada una de las 2 primeras infiltraciones se les extrae el líquido sinovial de la cavidad para ser analizado.

Después de la infiltración los pacientes pudieron irse a casa inmediatamente sin requerir de asistencia y realizar vida normal. Alguno de ellos refirió dolor local en la zona de la infiltración y una ligera inflamación local durante unos pocos días.

Las principales conclusiones del estudio que se pueden ver de forma gráfica al final de esta explicación fueron:

- Los 8 pacientes tratados mostraron una mejora clínica significativa a los 12 meses de tratamiento, que se muestra en la reducción evidente de los índices EVA, WOMAC y Lequesne. La media de mejora al año de tratamiento es como mínimo del 60%.
- Se observó un incremento de la concentración de ácido hialurónico endógeno en el líquido sinovial al cabo de 2 semanas
- También se observó una disminución de la citoquina pro-inflamatoria IL-6 en el líquido sinovial al cabo de 2 semanas.

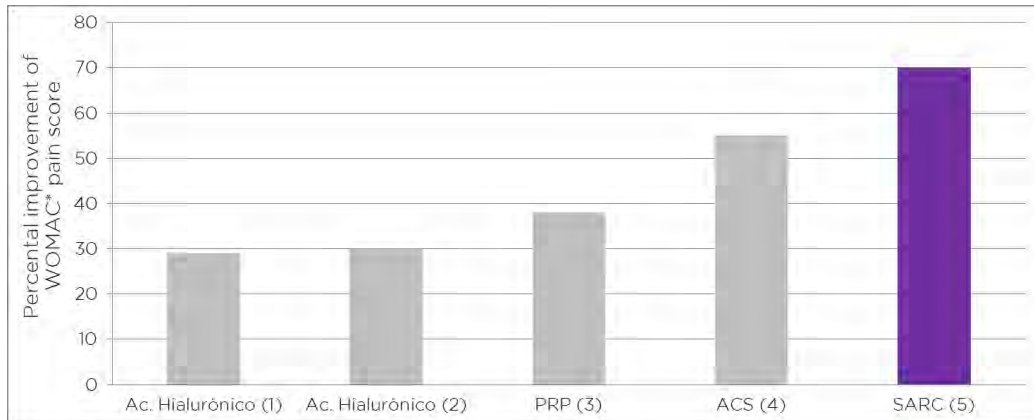


## Propuesta de valor de Qrem® Cytokine

- Un tratamiento para la artrosis y otras enfermedades musculoesqueléticas con demostrada eficacia, una reducción del dolor superior y una mejor recuperación de la movilidad y calidad de vida.

<sup>10</sup> <https://www.zimmerbiomet.com/emea/nSTRIDEtrial>

<sup>11</sup> <https://orthogen.com/en/home-2/>



(1) Petrella et al., *Effects of Hyaluronate Sodium on Pain and Physical Functioning in Osteoarthritis of the Knee. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.* Arch Intern Med 2002; 162: 292-298. (2) Huang et al., *Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan) in Osteo-arthritis of the knee. A randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population.* BMC, Musculoskeletal Disorders 2011, 12:221. (3) Sanchez et al., *A Randomized Clinical Trial Evaluating Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Versus Hyaluronic Acid in the Short-Term Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis.* Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery 2012, Vol 28, No 8 (August), pp 1070-1078. (4) Baltzer et al., *Autologous conditioned serum (Orthokine®) is an effective treatment for knee osteoarthritis.* Osteoarthritis and Cartilage 2009, 17, 152-160. (5) Data on file, Qrem

- Una nueva estrategia regenerativa basada en la modulación del sistema inmunológico.
- Una tecnología novedosa y pionera, Lab-in-a-Box
- Una tecnología que garantiza la esterilidad del SARC (Suero Autólogo Rico en Citoquinas) y permite usarlo en la misma consulta.
- La obtención es muy rápida, el médico podrá administrar el SARC durante la primera visita evitando los riesgos que pueden conllevar la conservación y preservación de este tipo de productos biológicos
- Un sistema totalmente cerrado, estéril y automático que permite realizar un tratamiento ambulatorio fuera de quirófano.
- Un sistema innovador muy fácil de usar

## Indicaciones que se pueden tratar con citoquinas

El SARC debe usarse siempre bajo prescripción médica y debe ser un médico quien, hecho un diagnóstico preciso, decida la idoneidad de suministrar este tratamiento al paciente.

La dosificación depende de la indicación, de la severidad de la patología diagnosticada y de la evolución clínica del paciente. Esta dosificación en el tratamiento inicial acostumbra a ser de 2 ó 3 infiltraciones, cada una de ellas separadas entre 7 y 15 días.

El SARC se está usando para el tratamiento de distintas patologías musculoesqueléticas:

- Artrosis articular: rodilla, cadera, tobillo, hombro,...
- Tendinopatías: epicondilitis, tendón supraespinoso,

- Lesiones musculares

También se han observado grandes beneficios en otras indicaciones como:

- Tratamiento del dolor local
- Cicatrices deshidratadas
- Adherencias cicatriciales
- Regeneración dérmica

## Tratamientos de Medicina Regenerativa en patologías musculoesqueléticas

Mientras los tratamientos con células madre mesenquimales de médula ósea y tejido adiposo requieren de quirófano, anestesia y, en muchos de los casos, una autorización de la AEMPS, los derivados de la sangre como el SARC permiten realizar tratamientos ambulatorios a partir de 40-60ml de sangre venosa del paciente.

