

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

**Departamento de Cirugía y Radiología y Medicina Física
Facultad de Medicina y Enfermería
TESIS DOCTORAL**

**Fisiopatología, ecografía y terapias biológicas de las
tendinopatías: tenotomía ecoguiada con Plasma Rico
en Plaquetas en las epicondilopatías**

José Ignacio Martín Gómez

Directores: Dra. Isabel Andía Ortiz
Prof. Dr. Pedro Bilbao Zulaica

2019

Esta tesis ha sido financiada por "Instituto de Salud Carlos III", con una beca ISCIII (PI13/01707) cofinanciada por fondos FEDER, y por una ayuda a Proyectos de Investigación 2012 financiada por el Gobierno Vasco (Expediente 2012111084).

Esta tesis ha sido elaborada gracias a una beca de Intensificación Investigadora patrocinada por BioCruces.

La realización del ensayo clínico ha sido posible gracias a la colaboración del Hospital Universitario de Cruces.

**bi+cruces
bizkaia**
osasun ikerketa institutua
instituto de investigación sanitaria



Osakidetza
GURUTZETAKO UNIBERTSITATE OSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES

*A mis Padres y Hermanos por haber creído siempre en mí.
A Jon, Iree y Cris por ser el motor de mi vida.
A Arantza por iluminar mi existencia.*

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es fruto del trabajo en equipo llevado a cabo por la Unidad de Traumatología presidida por Luis Areízaga y nuestra Unidad de Ecografía intervencionista, dentro del grupo de Terapias regenerativas, capitaneado magistralmente por Isabel Andía.

A Isabel Andía por su infatigable trabajo, dedicación y apoyo, por haberme ayudado a conocer el fascinante mundo de las Terapias Regenerativas, a introducir su utilización clínica en nuestro ámbito de trabajo, y a dejarlo plasmado en esta tesis.

A Pedro Bilbao por haber creído en mí y haberme estimulado en todo momento a crear esta tesis.

Mi más sincero agradecimiento a mis compañeros Josu Merino e Igor González por su dedicación en las labores clínicas del proyecto. A Leire Atilano y Gotzon Iglesias, mis grandes colaboradores de la Unidad, por las muchas horas dedicadas a la valoración ecográfica de los pacientes. A Gontzal Grandes y Paola Bully por su paciencia con las labores estadísticas y de elaboración del proyecto. A Nuria Zuazo, por su dedicación y apoyo en las labores de monitorización del ensayo.

A mis manos derecha e izquierda, Merche Moreno, Julio Del Bosque y Jose Luis Pérez Antón, sin cuya inestimable ayuda, las labores de campo de este trabajo, no hubieran sido posibles.

A mis jefes Luis M. Larrea y Olivia Rodríguez, por su apoyo incondicional. A todos mis compañeros de Servicio, por su colaboración y apoyo.

INDICE

1. INTRODUCCION	3
A. ENTENDIENDO LA EPIDEMIOLOGIA DE LAS LESIONES TENDINOSAS	3
B. NATURALEZA Y FUNCION DE LOS TENDONES: BIOLOGIA BASICA, FUNCION Y ANATOMIA.....	5
i. Estructura	6
ii. Biomecánica.....	8
iii. Vascularización	10
iv. Inervación	10
v. Anatomía radiológica del codo.....	12
C. PATOLOGIA TENDINOSA.....	16
i. Factores de vulnerabilidad.....	16
ii. Hipotesis clínicas de etiopatogenia.....	20
iii. Hipotesis biológicas.....	25
D. TENDINOPATIAS MAS COMUNES	33
i. Miembro superior.....	33
ii. Miembro inferior.....	40
E. TRATAMIENTOS CONSERVADORES.....	41
i. Fase aguda.....	42
ii. Fase degenerativa.....	44
F. PRP:.....	48
i. Historia	49
ii. Biología de los PRPs.....	50
iii. Obtención y formulación del plasma rico en plaquetas.....	56
iv. Interacción del PRP en las distintas fases de la reparación tisular.....	59
v. PRP y tendón: Investigación preclínica.....	64
vi. Evidencias clínicas de eficacia de la utilización de PRP en tendinopatías.....	67
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	81
A. JUSTIFICACIÓN.....	81
B. HIPÓTESIS	83
C. OBJETIVOS	83
i. Objetivos principales:.....	83
ii. Objetivos secundarios.....	84
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	87
A. DISEÑO (ARTÍCULOS I Y II)	87
B. PACIENTES	87
i. Reclutamiento:.....	87
ii. Diagnóstico clínico	89
iii. Tamaño de muestra.....	89
iv. Aleatorización y cegamiento.....	89
C. PROCEDIMIENTO DE TENOTOMÍA HÚMEDA ECOGUIAD.....	90
D. PRP VS LIDOCAINA ASOCIADA A LA TENOTOMÍA.....	91
i. Lidocaina	91
ii. Preparación del PRP.....	91
E. VARIABLES DE EVOLUCIÓN CLÍNICA	92
F. CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA	92

G. VALORACIÓN CLÍNICA Y ECOGRÁFICA DURANTE UN PERIODO DE SEGUIMIENTO DE 20 MESES.....	94
H. VALORACIÓN DE SEGURIDAD.....	95
I. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	96
i. Predictores de evolución clínica tras tenotomía en pacientes con epicondilopatía recalcitrante.....	97
ii. Análisis de resultados clínicos y variables ecográficas durante un periodo de seguimiento de 20 meses.....	98
4. RESULTADOS	101
A. PLASMA RICO EN PLAQUETAS VERSUS LIDOCAINA COMO ADYUVANTES DE LA TENOTOMÍA, EN PACIENTES CON EPICONDILOPATÍA: ENSAYO CONTROLADO Y ALEATORIZADO	101
i. Flujo de pacientes.....	101
ii. Variables clínicas y demográficas.....	102
iii. Resultados clínicos.....	104
iv. Seguridad.....	109
B. PREDICTORES DE RESULTADOS DE LA TENOTOMÍA EN PACIENTES CON EPICONDILOPATÍA RECALCITRANTE.	110
i. Participantes	110
ii. Función y dolor a lo largo del tiempo.....	112
iii. Factores asociados con la variabilidad de resultados clínicos.....	113
iv. Interacciones entre los predictores potenciales de los resultados clínicos.....	117
C. RESULTADOS CLÍNICOS Y ECOGRÁFICOS DURANTE UN PERIODO DE SEGUIMIENTO DE 20 MESES... ..	122
i. Participantes y resultados clínicos a los 20 meses tras tratamiento.	122
ii. Cambios estructurales a lo largo del tiempo (0-20 meses) en la totalidad de los pacientes y diferencias entre los grupos de tratamiento: grosor, vascularización y ecotextura.....	123
iii. Asociación entre los parámetros ecográficos y los resultados clínicos (correlaciones).....	131
5. DISCUSION.....	135
6. CONCLUSIONES.....	147
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	151
8. BIBLIOGRAFIA	155
9. ANEXOS.....	155
A. AUTORIZACIÓN DEL CEIC	
B. AUTORIZACIÓN DEL AEMPS	
C. FINANCIACIÓN APROBADA POR EL GOBIERNO VASCO	
D. AUTORIZACIÓN DEL SERVICIO DE RX DEL HUC	
E. ARTÍCULOS ORIGINALES:	
1. Artículo I: Martín JI, Merino J, Atilano L, Areizaga LM, Gomez-Fernandez MC, Burgos-Alonso N, Andía I. Platelet-rich plasma (PRP) in chronic epicondylitis: study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> . 2013 Dec 1;14:410. doi: 10.1186/1745-6215-14-410. PubMed PMID: 24289799	
2. Artículo II: Martín JI, Atilano L, Merino J, Gonzalez I, Iglesias G, Areizaga L, Bully P, Grandes G, Andía I. Platelet-rich plasma versus lidocaine as tenotomy adjuvants in people with elbow epicondylopathy:a randomized controlled trial. <i>J Orthop Surg Res</i> 2019 accepted.	
3. Artículo III: Martín JI, Atilano L, Merino J, Gonzalez I, Iglesias G, Areizaga L, Bully P, Grandes G, Andía I. Predictors of outcome following tenotomy in patients with recalcitrant epicondilopathy. <i>PM R</i> . 2019 Jan 4. doi: 10.1002/pmrj.12064. PubMed PMID: 30609276	

4. Artículo IV: Martin JI, Atilano L, Bully P, Iglesias G, Merino J, Grandes G, Andia I. Needle tenotomy with PRP versus lidocaine in epicondylopathy: clinical and ultrasonographic outcomes over twenty months. *Skeletal Radiol.* 2019 Mar 2. doi: 10.1007/s00256-019-03193-1. PubMed PMID: 30826853

F. OTRAS PUBLICACIONES:

1. Andia I, Martin JI, Maffulli N. Advances with platelet rich plasma therapies for tendon regeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Apr;18(4):389-398. doi: 10.1080/14712598.2018.1424626. Epub 2018 Jan 7. Review. PMID: 29300106
2. Andia I, Martin JI, Maffulli N. Platelet-rich Plasma and Mesenchymal Stem Cells: Exciting, But ... are we there Yet?. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2018 Jun;26(2):59-63. doi: 10.1097/JSA.000000000000191. Review. PubMed PMID: 29722764

G. CAPÍTULOS DE LIBRO

1. Andia I, Rubio-Azpeitia E, Martín JI, Abate M. Current Concepts and Translational Uses of Platelet Rich Plasma Biotechnology. Book Chapter. <http://dx.doi.org/10.5772/59954>. INTECH

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema anatómico básico de las tres zonas específicas del tendón.	6
Figura 2. Anatomía microscópica de un tendón normal.....	7
Figura 3. Curva de estrés-deformación demostrativa de las propiedades físicas básicas del tendón.....	9
Figura 4. Anatomía macroscópica del codo por RM.....	14
Figura 5. Anatomía macroscópica de vertiente lateral de codo por ecografía.....	15
Figura 6. Anatomía macroscópica de vertiente medial de codo por ecografía.....	15
Figura 7. Esquema que refleja hipótesis clínica del origen de las tendinopatías.....	21
Figura 8. Esquema de la generación del dolor en las tendinopatías, según la teoría del iceberg	25
Figura 9. Fases fisiológicas de reparación tendinosa.....	28
Figura 10. Test clínicos para el diagnóstico de la epicondilitis. 1. Test de Maudsley, 2. Test de Bowden o de la fuerza de agarre, 3. Test de Thomson, 4. Test de la silla	35
Figura 11. Diagnóstico ecográfico de epicondilitis.....	36
Figura 12. Diagnóstico RM de epicondilitis.....	37
Figura 13. Test clínicos para el diagnóstico de epitrocleitis. 1. Test de la epitrocleitis, 2. Maniobra de Cozen invertida.....	38
Figura 14. Diagnóstico ecográfico de epitrocleitis.....	39
Figura 15. Diagnóstico RM de epitrocleitis.....	39
Figura 16. Plan de posibles tratamientos no quirúrgicos según el modelo continuo de progresión de la tendinopatía.....	42
Figura 17. Proceso de génesis de las plaquetas.....	50
Figura 18. Plaquetas circulantes en sangre, vistas por microscopía de transmisión.....	51
Figura 19. Componentes del PRP.....	52
Figura 20. Agregación plaquetar.....	54
Figura 21. Gel de fibrina por PRP.....	59
Figura 22. Clasificación del grado de hipoecogenicidad del tendón.....	93
Figura 23. Características ecográficas de la tendinopatía	94
Figura 24. Patrones de vascularización.....	95
Figura 25. Diagrama de flujo de los pacientes.....	102

Figura 26. Porcentaje de pacientes con una mejoría superior al 25% de reducción del DASH-E (A) y del VAS-P (B) durante un año de seguimiento, tras ajustar los datos a la vascularización basal.	106
Figura 27. Cambios del DASH-E y el VAS-P a lo largo del tiempo, tras ajustar los datos a los valores basales del estado vascular e hipercolesterolemia.	109
Figura 28. Muestra los hallazgos ecográficos característicos de la tendinopatía de los tendones extensor común y flexor común.	117
Figura 29. Muestra los efectos longitudinales de la hipercolesterolemia sobre el cambio ajustado del nivel de dolor.	122
Figura 30. El gráfico de barras ilustra la distribución estimada de categorías de vascularización en ambos grupos a los diferentes tiempos de valoración.	128
Figura 31. Imágenes representativas de características ecográficas basales y 14 días tras primera tenotomía, donde se evidencia el incremento de vascularización inducido por la propia tenotomía, que fue similar, independientemente del adyuvante.	129
Figura 32. Imágenes representativas basal, a los 3 meses, 6 meses y 20 meses, tras 2 tenotomías percutáneas realizadas con un intervalo de 2 semanas con PRP como adyuvante	129
Figura 33. Imágenes representativas basal, a los 3 meses, 6 meses y 20 meses, tras 2 tenotomías percutáneas realizadas con un intervalo de 2 semanas con lidocaina como adyuvante.....	130

LISTA DE TABLAS

Tabla I. Etiología de la tendinopatía. Factores intrínsecos y extrínsecos relacionados con el desarrollo de las tendinopatías.....	16
Tabla II. Enfermedades sistémicas que afectan a la estructura de la matriz extracelular del tendón, favoreciendo la tendinopatía.	18
Tabla III. Sistemas comerciales disponibles para la preparación de PRPs con distintas formulaciones.....	58
Tabla IV. Estudios del efecto del PRP en células de tendón humanas in vitro.	65
Tabla V. Estudios randomizados controlados en tendinopatía de codo.	72
Tabla VI. Criterios de inclusión/exclusión en el ensayo B-PRPtendón.	88
Tabla VII. Características sociodemográficas, clínicas y ecográficas en ambos grupos.	103
Tabla VIII. Asociación entre el DASH-E y el VAS-P por el tratamiento.....	104
Tabla IX. Tabla IX. Medidas de resultados y diferencias entre grupos	107
Tabla X. Características sociodemográficas y clínicas basales incluidas en el análisis.	111
Tabla XI. Características ecográficas basales incluidas en el análisis.	112
Tabla XII. DASH y VAS-P basal, y seguimiento a 12 meses.	113
Tabla XIII. Valores estimados de función y dolor durante 12 meses, basado en la vascularización.	114
Tabla XIV. Valores estimados de función y dolor durante 12 meses, en función de las características ecográficas.	115
Tabla XV. Predictores de resultados funcionales (grados de DASH) a cambios ajustados (95% CI)	120
Tabla XVI. Características ecográficas antes del tratamiento.	123
Tabla XVII. Medidas ecográficas seriadas y valoración clínica a lo largo del tiempo..	125
Tabla XVIII. Distribución de los pacientes según el tendón lesionado (lateral o medial), toma de estatinas y diagnóstico de diabetes.	131

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACDA.** Solución dextrosa-citrato
- ACL.** Ligamento cruzado anterior
- ADAMTs.** A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs
- ADL.** Function in daily living
- ADP.** Adenosin difosfato
- ATP.** Adenosín trifosfato
- AINEs.** Antiinflamatorios no esteroideos
- ANGPT.** Angiopoyetina
- ARE.** Antioxidant response element
- ASES.** American Shoulder and Elbow Surgeons
- BDGF.** Brain-derived growth factor
- BDNF.** Factor neurofílico derivado del cerebro
- bGFF.** Factor de crecimiento de los fibroblastos
- BM.** Bone marrow
- BMC.** Bone marrow concentrate
- BMI.** Body mass index
- BMLs.** Bone marrow lesions
- BMP.** Proteína morfogenética del hueso
- BTI.** Biotechnology Institute
- Ca²⁺.** Calcio
- Ca Cl₂.** Calcium chloride
- CB1.** Cannabinoid receptor 1
- CB2.** Canabinoid receptor 2
- CCL-5 (RANTES).** Chemokine C-C motif ligand 5 (Regulated on activation normal T-cell expressed and secreted)
- CDG3.** Diguanilato ciclasa 3
- CFU-F.** Colony forming units
- CI.** coefficient interval
- COL 1.** Colágeno tipo I
- COL2A1.** Colágeno tipo II alfa1
- COL 3.** Colágeno tipo III
- COL10A1.** Colágeno tipo X alfa1
- COX-2.** Cyclooxygenase 2
- COMP.** Cartilage oligomeric matrix protein
- CPCs.** Chondroprogenitor cells
- CTGF.** Connective tissue growth factor
- CXCL7.** Quimiocina activadora de neutrófilos
- CXCR4.** CXC receptor 4
- DAMPs.** Damage-associated molecular patterns

DASH. Disabilities of the arm, shoulder and hand outcome measure
ECM. Extracellular matrix
ECR. Ensayo clínico controlado y randomizado
ECSW. Extracorporeal shockwave therapy
EDTA. Acido etilendiaminotetraacético
EGF. Factor de crecimiento epidérmico
ENA 78. Epitelial neutrophil-activating protein 78
F1. Fraction one
F2. Fraction two
Fg. Fibrinógeno
Fn. Fibronectina
FGF. Fibroblastic growth factor
GAGs. Glicosaminoglicanos
GFs. Growth factors
GP Ib/V/IX. Glicoproteína Ib/V/IX
GRO. Oncogén relacionado con el crecimiento
HA. Hyaluronic acid
Hb. Hemoglobina
H&E. Hematoxilina eosina
HGF. Hepatocyte growth factor
HIV. Human immunodeficiency virus
HMGB1. High-mobility group protein B1
HUC. Hospital Universitario de Cruces
IA. Intraarticular
ICAM-1. Molécula de adhesión intracelular
IFN γ . Interferon gamma
IGF. Insulin-like growth factor
5-HT. Serotonina
IGF. Factor de crecimiento insulin-like
IL-1 β . Interleukin-1 β
IL-6. Interleukin 6
IL-8. Interleukin 8
IL-10. Interleukin 10
IL-13. Interleukin 13
IL-21. Interleukin 21
IO. Intraosseous
ITT. Intent-to-treat
KOA. Knee osteoarthritis
KOOS. Knee injury and osteoarthritis outcome score
LAP. Péptido asociado a la latencia
LAMP-1/2. Proteínas lisosomales asociadas a la membrana

LCR. Ligamento colateral radial.

Low MW HA. Heparina de bajo peso molecular

L-PRP. Leukocyte PRP

LPS. Lipopolisacárido

LWHA. Low molecular-weight hyaluronic acid

M. Mean

MCSF. Macrophage colony stimulating factor

MCP-1/3. proteína 1/3 quimiotáctica del monocito

M1. Proinflammatory macrophages

M2. Trophic macrophages

MEC. Matriz extracelular

MIP-1 β . Proteínas inflamatorias de macrófagos

MMPs. Matrix metalloproteinases

MRI. Magnetic resonance imaging

MSCs. Mesenchymal stem cells

NAP-2. Péptido 2 activador de los neutrófilos

NF-k β . Nuclear factor k β

NGF. Nerve growth factor

NO. Nitric oxide

NR. No reportado

NrF2. NF-E2-related factor 2

NSAID. Nonsteroidal antiinflammatory drug

OMERAT-OARSI. Outcome measures for rheumatology committee and osteoarthritis research society International standing committee for clinical trials response criteria initiative

PAI. Activador del inhibidor del plasminógeno

PAR-1. Péptido activador

PDGF. Platelet-derived growth factor

PF4. Factor 4 plaquetar

PGE2. Prostaglandine E2

Plt. Plaqueta

PM. Periarticular muscles

PMNs. Polymorphonuclear neutrophils

PPP. Plasma pobre en plaquetas

PRGF. Plasma rich in growth factors

PRP. Platelet rich plasma

PRTEE. Patient related tennis elbow evaluation

QOL. Quality of life

RANKL. Receptor activator for Nuclear kB ligand

RCT. Randomized Control Trial

RF. Radiofrecuencia

ROS. Reactive oxygen species
SAMP8 Senescence-accelerated prone mouse
SB. Subchondral bone
SD. Standard deviation
SDF-1. Stromal derived growth factor
SF. Synovial fluid
SIRT-1. Sirtuin-1
SM. Synovial membrane
SNARE. Soluble NSF attachment protein receptor
SOX-9. SRY-type high-mobility-group box transcription factor-9
STIR. Short T1 inversion recovery MR sequence
SVF. Stromal vascular fraction
TAFI. Inhibidor de la fibrinolysis activado por trombina
TC. Tomografía computerizada
TF. Factor tisular
TGFβ. Transforming growth factor
TIMPs. Tissue inhibitors of metalloproteinases
TLRs. Toll-like receptors
TNFα. Tumor necrosis factor
TSP. Trombospondina
TXA2. Tromboxano A2
UMT. Unión miotendinosa
uPA/uPAR. Activador del plasminógeno tipo urokinasa y su receptor
US. Ultrasound
UTC. Ultrasound Tissular Characterization
VAS-P- Visual analog scale for pain VAS
VCAM-1. Molécula 1 de adhesión celular vascular
VEGF. Vascular endothelial growth factor
Vn. Vitronectina
VWF. Von Willebrand Factor
WBC. White blood cells
WOMAC. Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index questionnaire

RESUMEN

Introducción: Las tendinopatías representan un conjunto de lesiones musculoesqueléticas con tendencia a la cronicidad, con alta prevalencia, tanto en el ámbito laboral, como deportivo, cuyo manejo constituye un problema médico aún no resuelto. En concreto, las lesiones de codo (epicondilopatías lateral y medial) se presentan habitualmente en la población trabajadora, y en nuestro contexto constituye un problema médico y laboral muy frecuente. La ausencia de un tratamiento de elección, junto con la diversidad de estados patológicos y formas de presentación de esta entidad, dificulta su manejo. El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) incluye toda una serie de quimiocinas y factores de crecimiento, que combinados con la tenotomía, pueden revertir una situación crónica, con una reagudización intencionada, que ayude a regular y reactivar los mecanismos reparativos del tendón, para alcanzar su resolución. Aunque existe mucha literatura con resultados prometedores, aún no tenemos un conocimiento científico sólido que avale su indicación. En esta tesis aportamos los últimos hallazgos sobre las terapias con PRP, así como los avances más recientes en el conocimiento de la fisiopatología de la tendinopatía, y los potenciales vínculos entre ambas. En este sentido investigamos el potencial del PRP, como adyuvante a la tenotomía en el tratamiento de las epicondilopatías.

Métodos: Hemos realizado un ensayo clínico controlado y randomizado, a doble ciego, en el que hemos comparado la efectividad clínica de la tenotomía con PRP como adyuvante, frente a la tenotomía con lidocaina, en el tratamiento de las epicondilopatías recalcitrantes, lateral y medial. Hemos analizado el resultado clínico mediante la utilización de los test DASH-E, para medir el grado de función, y VAS-P, para medir el grado de dolor. Se han recogido los datos demográficos y hallazgos ecográficos basales, y se ha realizado un seguimiento clínico y ecográfico, durante un periodo de hasta 20 meses.

Resultados: En nuestro modelo evidenciamos un importante y mantenido beneficio clínico con la tenotomía a lo largo del tiempo, independientemente del adyuvante utilizado. Hemos observado como la interacción entre sexo, nivel de colesterol y características ecográficas, que incluyeron neovascularización, ecotextura y osteofitos, eran predictores significativos del patrón temporal de mejoría funcional. Por otro lado hemos observado una mejoría en los hallazgos ecográficos a lo largo del tiempo, que incluyen hipoecogenicidad, hipervascularización y engrosamiento, que sin embargo no se correlacionó significativamente con los resultados clínicos.

Conclusión: La tenotomía con PRP es un tratamiento efectivo en el manejo de muchos de los pacientes con epicondilopatías, aunque la combinación de características demográficas, genéticas y metabólicas, con las características ecográficas del tendón lesionado, podría ayudar a identificar los mejores candidatos a este tipo de terapias, lo que sin duda redundaría en una mejor eficacia de este tratamiento conservador.

INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

A. ENTENDIENDO LA EPIDEMIOLOGIA DE LAS LESIONES TENDINOSAS

Las tendinopatías crónicas constituyen un problema médico en creciente progresión, que no tiene un tratamiento eficaz. Su incidencia se estima en un 30% de las consultas médicas relacionadas con dolor en el aparato locomotor [Bijlsma JW, 2011]. Podemos distinguir dos ámbitos en los que la prevalencia de la tendinopatía es especialmente elevada en relación con la población general: el ámbito laboral y el ámbito deportivo. En función de la edad, sexo y actividad física, tanto en el deporte, como en el trabajo, la prevalencia varía mucho, por lo que los planes de prevención deberán adaptarse a cada contexto específico, tanto laboral como deportivo. La causa de la lesión puede ser diferente en trabajadores o atletas. En los primeros los tendones son sometidos a movimientos repetitivos de baja intensidad, durante largos periodos de tiempo, mientras que en los atletas habitualmente son ejercicios de alta intensidad y en un periodo de tiempo relativamente corto.

Aunque inicialmente se vincularon las tendinopatías a los deportistas profesionales, la tendencia actual, al aumentar el tiempo libre de las personas, es a que cada vez veamos más individuos de todas las edades practicando todo tipo de deportes ya sea de forma competitiva o recreacional. Esto ha llevado a que el número absoluto de lesiones tendinosas se haya incrementado dramáticamente en las últimas décadas [Järvinen M, 1992]. Por ejemplo, la actividad de correr es una de las más populares en los últimos años, además de formar parte del calentamiento de cualquier deporte. Se estima que la incidencia anual de lesiones tendinosas asociadas a este deporte está entre el 24 y el 65%. Cada deporte implica más a unos u otros tendones, de manera que los jugadores de fútbol se lesionarán con mayor frecuencia el tendón patelar (incidencia del 21 %), los corredores el tendón Aquileo (53%); los tenistas los extensores de la muñeca y supinadores del antebrazo (epicondilitis) con una incidencia del 40 %, frente al 1-2% de la población general; los jugadores de golf los flexores de la muñeca y dedos, y del pronador redondo (epitrocleitis).

En el mundo laboral, este tipo de lesiones está, sobre todo, relacionado con actividades de fuerza, o bien que conlleven la repetición constante de un

determinado movimiento, y más aún si se realiza en una posición forzada, afectando principalmente a extremidades superiores. En este sentido, por ejemplo, las epicondilopatías suceden principalmente a trabajadores manuales con una prevalencia, que puede llegar hasta un 40% en mineros de carbón, un 20% en trabajadores relacionados con la manufactura de pequeños componentes eléctricos o de automoción, y un 10% en cirujanos plásticos. En el mundo laboral estas lesiones tendinosas, aunque pueden afectar a personas de todas las edades, son más frecuentes en personas entre los 40 y 60 años, comprometiendo su calidad de vida y su actividad física.

Ello implicará por un lado una elevada demanda de atención, sobre todo potenciada por el dolor con el que cursan la gran mayoría de ellas, al menos en sus fases iniciales. Por otro lado conllevan un estilo de vida más sedentario, lo que acarreará mayores posibilidades de padecer otro tipo de patologías como son diabetes, síndrome metabólico, hipertensión... Además son causa frecuente de absentismo laboral, con la consiguiente repercusión económica y social. Por ejemplo hasta un 5% de las epicondilitis demandan una baja laboral, con una duración media de 29 días/año. Este absentismo laboral secundario a epicondilitis, en la población comprendida entre los 25 y 64 años, en Reino Unido, supuso un coste estimado en 27 millones de libras en 2012 [Hopkins S, 2016]. Esto unido a la pérdida de productividad y a la alta prevalencia de las tendinopatías, sugiere que la carga económica derivada de estas lesiones, habitualmente está infravalorada.

En función del sexo, la mayoría de las lesiones tendinosas por sobreuso en el ámbito deportivo, acontecen en varones, aunque su incidencia en mujeres está aumentando no solo de lesiones agudas (fútbol, judo, esquí...), sino también por sobreuso (maratón, aeróbic, ciclismo...), sin duda por el creciente interés de ellas en el deporte y actividades físicas en general, e incluso la tendencia actual a participar en deportes de más alto riesgo. Sin embargo en el mundo laboral la prevalencia es un poco mayor en la mujer (en las epicondilitis de hasta un 4% en mujeres y 1,1% en varones).

La edad también es un factor importante a la hora de situar anatómicamente la sospecha del dolor. Así en los niños son más frecuentes las lesiones del platillo fisario de crecimiento en el hueso, que las lesiones tendinosas, por la mayor elasticidad de los tendones. En adolescente las lesiones tendinosas asientan sobre todo en las entesis, siendo la enfermedad de Osgood Schlatter la lesión tendinosa más frecuente en atletas jóvenes, junto con la enfermedad de Sever o apofisitis calcánea. Mientras que en atletas mayores es más frecuente la tendinopatía del manguito rotador y la tendinopatía aquilea no insercional [Maffulli N, 2003].

Los tratamientos actuales, tanto médicos como quirúrgicos, tienen como objetivos reducir el dolor, prevenir la recurrencia de la lesión y acelerar la vuelta a la actividad deportiva o laboral. Sin embargo, debido a su etiopatogenia multifactorial, siguen sin resolver satisfactoriamente muchas de las tendinopatías. En las últimas décadas se han introducido en su abordaje terapias biológicas, entre las que se encuentra el plasma rico en plaquetas (PRP), que por su mecanismo de acción biológica multifactorial, está siendo actualmente investigado.

B. NATURALEZA Y FUNCION DE LOS TENDONES: BIOLOGIA BASICA, FUNCION Y ANATOMIA

Los tendones son estructuras anatómicas fundamentales en el sistema musculoesquelético, al ser los elementos que unen los músculos a los huesos, lo que permite la transmisión de fuerzas del músculo al hueso, y con ello el movimiento. Forman parte del sistema fascial que también incluye el tejido adiposo, adventicias, vainas neurovasculares, aponeurosis, fascias superficiales y profundas, la dermis, epineuro, cápsulas articulares, ligamentos, membranas, meninges, las expansiones miofasciales, el periostio, retináculos, septos, las fascias viscerales y todo el tejido conectivo inter e intramuscular (endomysio, perimysio y epimysio). Con todos estos componentes el sistema fascial construye un armazón tridimensional de tejido conectivo fibroso laxo y denso, con contenido de colágeno, que entreteje todo el cuerpo, permitiendo a todos los sistemas corporales funcionar de una manera integrada (Zügel M et al., 2018).

Su forma es muy variable, dependiendo de su localización anatómica: pueden ser como cordones redondos (tendón largo del bíceps), con forma de banda (tendón del supraespinoso) o con forma elipsoidal (inserción de los extensores en el epicóndilo) [Benjamín M, 1995]. Dicha geometría está relacionada con la función mecánica que desempeñan. Asimismo, su estructura fibrilar microscópica les da una elasticidad, que les permite soportar fuerzas tensionales muy elevadas.

i. Estructura

Macroscópicamente los tendones tienen un color blanco brillante, y tienen una textura fibroelástica. Los tendones poseen tres zonas específicas: la unión miotendinosa (UMT), la zona media o cuerpo del tendón, y la unión del tendón al hueso o entesis, que puede presentar una zona de transición de fibrocartilago (Fig. 1).

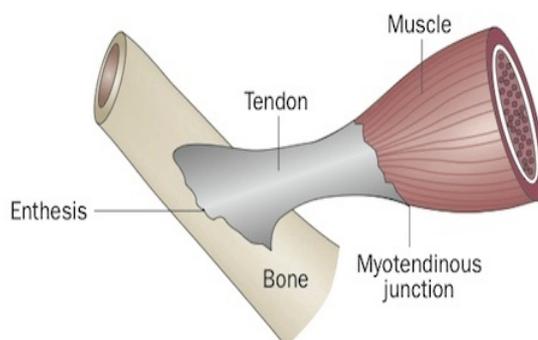


Figura 1. Esquema anatómico básico de las tres zonas específicas del tendón. (Nourissat G, 2015)

Los tendones son avasculares, presentando una baja celularidad (tenocitos) y por ende una baja actividad metabólica, lo que limita sus recursos endógenos para la reparación. La matriz extracelular (MEC) es abundante y está compuesta por fibras de colágeno bien alineadas y con una estructura jerarquizada (como detallamos a continuación). También contiene una pequeña fracción de moléculas que le confieren elasticidad, elastina y proteoglicanos. Las fibras de colágeno proporcionan la resistencia del tendón a la tensión, mientras que los proteoglicanos son responsables de sus propiedades viscoelásticas.

Estructura jerarquizada. La unidad estructural más pequeña, es la fibrilla de colágeno. Cada fibrilla se compone de moléculas solubles de procolágeno que forman uniones cruzadas entre ellas, para crear moléculas insolubles de tropocolágeno o microfibrillas, que se van agregando para formar fibrillas. Varias fibrillas de colágeno formarán las fibras de colágeno. Varias fibras de colágeno se juntarán para formar los haces primarios, que pueden ser medidos mecánicamente y verse con microscopía óptica. Los tenocitos y tenoblastos se sitúan entre las fibras de colágeno a lo largo del eje del tendón [Kirkendall DT, 1997]. Estos haces primarios se unen en fascículos o haces secundarios, que a su vez, se unen en haces terciarios, por capas finas de tejido conectivo llamadas endotenón, que llevan en su

interior los vasos sanguíneos, los nervios y los vasos linfáticos, permitiendo el deslizamiento de los haces de fibras entre ellos con mínima fricción. El conjunto de haces terciarios se rodea por el epitenón, que a su vez se rodea de otra fina capa de tejido conectivo, que es el paratenón (que es la vaina sinovial en algunas localizaciones anatómicas). El epitenón y paratenón forman el llamado peritendón, que reduce la fricción con los tejidos adyacentes, ayudado por una molécula lubricante llamada lubricina.

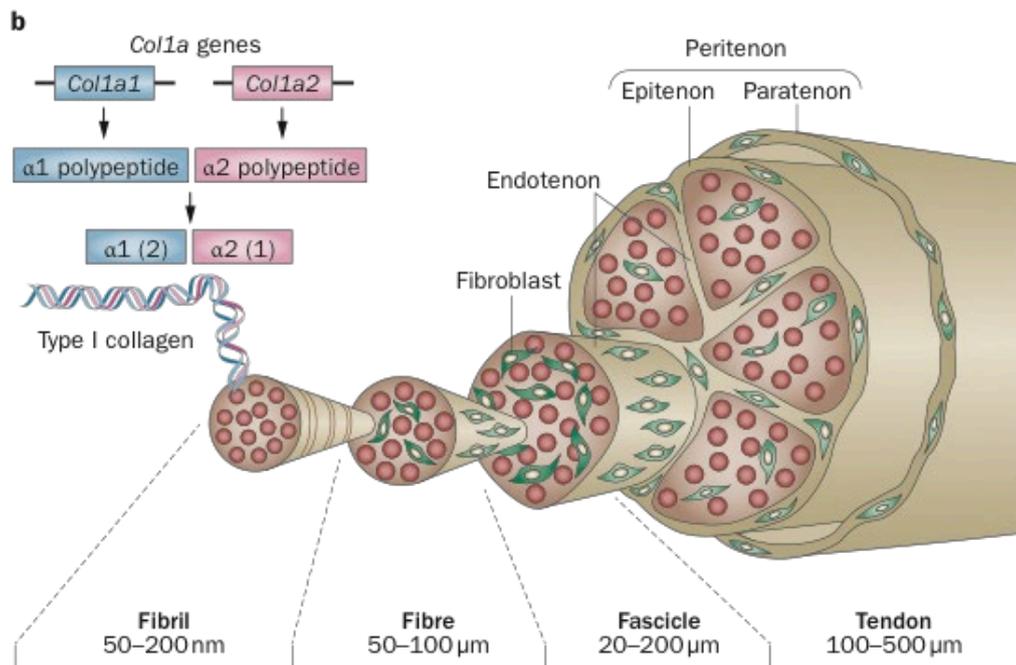


Figura 2. Anatomía microscópica de un tendón normal (Nourissat G, 2015)

El paratenón está compuesto por fibrillas de colágeno tipo I y tipo III, alguna fibrilla elástica y una capa interna de células sinoviales [Kvist M, 1987]. Las vainas sinoviales tendinosas se encuentran en localizaciones anatómicas sometidas a gran stress mecánico, como tendones de manos y pies, donde se requiere una eficiente lubricación.

Aunque principalmente se orientan longitudinalmente, dependiendo de la localización anatómica y función, también hay fibras orientadas transversalmente, formando espirales a modo de trenzas. Su estructura tridimensional en fibrillas, fibras y fascículos va dirigida a soportar cargas tensionales continuas.

En la unión miotendinosa las fibras de colágeno se insertan en recesos profundos, formados por proyecciones de miocitos, permitiendo que la tensión generada por las fibras musculares se transmita a las fibras de colágeno [Tidball JG, 1986]. Esta compleja estructura reduce el stress tensional del tendón durante la

contracción muscular [KvistM, 1991]. Aun así, la unión miotendinosa sigue siendo el punto más débil de la unidad musculo-tendinosa [Tidball JG, 1991]

La unión osteotendinosa está compuesta por cuatro zonas: una zona densa, fibrocartílagos, fibrocartílagos mineralizados y hueso. La estructura especializada de esta unión previene la deformidad, deshilachamiento, desgarro y avulsión del tendón [Benjamin M, 1995].

Desde el punto de vista celular, los tenoblastos y tenocitos constituyen del 90 al 95% de las células del tendón. Los tenoblastos son células inmaduras del tendón. Tienen forma de huso y poseen múltiples organelas citoplasmáticas, que reflejan su gran actividad metabólica. Conforme maduran, se van alargando, transformándose en tenocitos. Estos tienen una menor relación núcleo-citoplasma, lo que refleja su baja actividad metabólica [Kannus P, 2000]. Los tenocitos sintetizan colágeno y todos los componentes de la red de la matriz extracelular, y se ha observado un aumento de su actividad metabólica y de síntesis de colágeno en respuesta a estímulos mecánicos. [O'Brien M, 1997; Jozsa L, Baint JB, 1979; Kvist M, 1987]. El 5-10% de células restantes son condrocitos, en las zonas de inserción ósea (entesis), células sinoviales del paratenón o la vaina tendinosa, y células vasculares, que incluyen células endoteliales capilares y células de músculo liso de las arteriolas. El consumo de oxígeno de tendones y ligamentos es 7,5 veces menor que el de los músculos [Vailas AC, 1978]. Esta menor actividad metabólica y su capacidad de generar energía por vía anaeróbica, es esencial para cargar pesos y soportar largos periodos de tensión, reduciendo los riesgos de isquemia y necrosis. Sin embargo por otro lado reduce la capacidad de curación frente a una lesión [Williams JG, 1986].

ii. Biomecánica

Los tendones transmiten la fuerza de los músculos a los huesos, y absorben las fuerzas externas para limitar el daño muscular [Best TM, 1994]. Presentan una elevada fuerza mecánica, gran flexibilidad y elasticidad.

El comportamiento mecánico del colágeno depende del número y tipo de enlaces intra e intermoleculares.

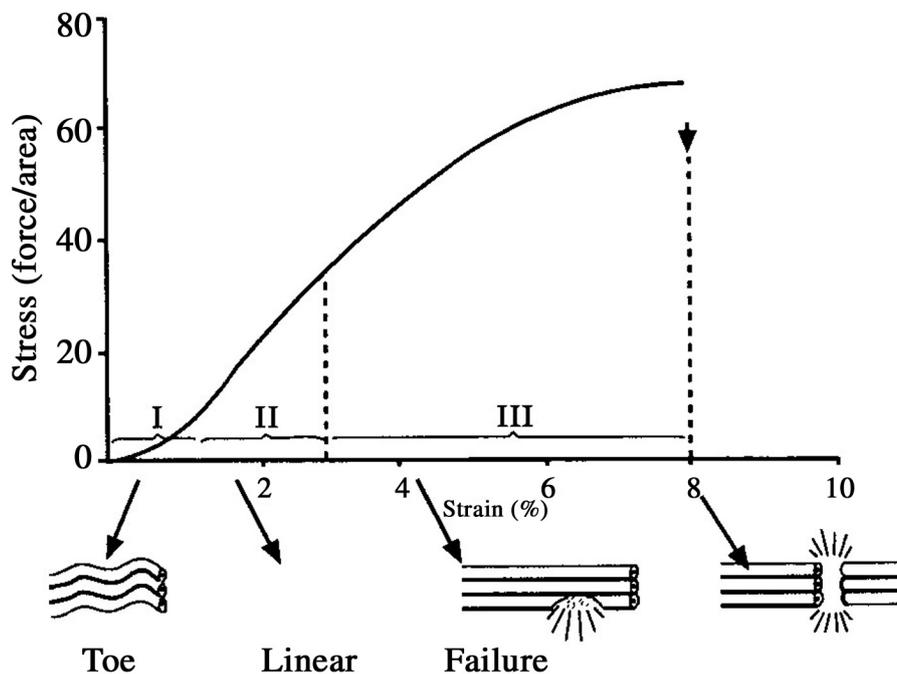


Figura 3. Módulo de Young o curva de estrés-deformación demostrativa de las propiedades físicas básicas del tendón (Wang JH, J Biomech. 2006).

En reposo, las fibras de colágeno muestran un aspecto rizado. La porción cóncava inicial (dedo de pie), donde el tendón se estira hasta un 2%, representa un alisamiento del patrón rizado. Más allá de ese punto el tendón se deforma de forma lineal, como resultado del deslizamiento intramolecular de las triples hélices del colágeno, de forma que las fibras se alinean en paralelo. Si el estiramiento prosigue hasta un 4%, el tendón actúa de manera elástica, volviendo a su posición inicial cuando cede. El daño microscópico sucede cuando la tensión excede el 4%. Entre un 8 -10 % de tensión, ocurre rotura macroscópica.

La fuerza tensional de un tendón se relaciona con su grosor y el contenido de colágeno. Por otro lado influye en la posibilidad de lesión tendinosa, la carga y frecuencia de carga, así como la distribución de la misma, siendo mayor en la contracción muscular excéntrica.

Los tendones responden a la aplicación de sobrecargas crónicas, incrementando su rigidez y al sedentarismo crónico reduciéndolo. Los mecanismos que subyacen a estas adaptaciones incluyen cambios en el grosor del tendón y cambios en el módulo de Young. Un hallazgo común en diferentes estudios es que estas adaptaciones ocurren rápidamente, en semanas [Reeves ND, 2003; Epro G, 2017]. Curiosamente, según algunos estudios esta adaptación viene por cambios en

el grosor, pero no en la materia del tendón [Couppé C, 2008], mientras que otros comentan cambios en el grosor y la materia del tendón [Stenroth L, 2016].

iii. Vascularización

Los tendones reciben su aporte vascular de tres fuentes principales: los sistemas intrínsecos de las uniones musculotendinosas y osteotendinosas, y del sistema extrínseco a partir del paratenón o de la vaina sinovial [Carr AJ, 1989; Kvist M, 1995]. Sin embargo los vasos de la unión miotendinosa no suelen llegar más allá del tercio proximal de los tendones, y los de la unión osteotendinosa se limitan a la zona de inserción. Por otro lado la vascularización extrínseca que llega por el paratenón penetra en los tendones a través del epi y endotenón [Reynolds NL, 1991]. La vascularización se ve comprometida en las zonas de unión, y en sitios de torsión, fricción o compresión. Además el flujo sanguíneo se reduce con la edad y la sobrecarga mecánica [Astrom M, 2000].

En el codo la vascularización arterial depende de la arteria braquial y sus ramas. La arteria braquial o humeral desciende en el brazo, por el borde medial del músculo bíceps, y entra en el espacio antecubital, medial al tendón del bíceps y lateral al nervio mediano. En nivel de la cabeza del radio emite sus ramas terminales, las arterias cubital y radial, que continúan en el antebrazo. La arteria radial emerge de la fosa antecubital entre el músculo braquiorradial y el músculo pronador redondo, y continúa en dirección distal en el antebrazo por debajo del músculo braquiorradial. La arteria cubital es la mayor de las dos ramas terminales de la arteria braquial. Atraviesa el músculo pronador redondo entre sus dos cabezas y continúa distal y medialmente por detrás del músculo flexor superficial de los dedos. Emerge medialmente para seguir en dirección distal por la cara medial del antebrazo, cubierta por el flexor cubital del carpo.

El retorno venoso corre a cargo de las venas profundas, que de forma pareada acompañan a arterias radial y cubital, y que en el codo convergen a la vena braquial o humeral. Y en menor cuantía por las venas superficiales, vena cefálica y basílica, alojadas en grasa subcutánea de vertiente antero lateral y anteromedial de codo, respectivamente.

iv. Inervación

La inervación del tendón se origina en los troncos nerviosos cutáneos, musculares y peritendinosos. En la unión miotendinosa las fibras nerviosas

atravesan y entran en los septos del endotenón. Forman un rico plexo en el paratenón y sus ramas penetran en el epitenón. Muchas fibras realmente no entran en el cuerpo del tendón, sino que acaban como terminales nerviosas en su superficie.

Las terminales nerviosas mielinizadas funcionan como mecanoreceptores para detectar cambios en la presión o tensión. Se han descrito cuatro tipos de receptores aferentes en la superficie o en el propio tendón: 1) corpúsculos de Ruffini, o receptores de presión, 2) corpúsculos de Vater-Paccini o receptores de movimiento; 3) los mecanoreceptores, o órganos tendinosos de Golgi, muy numerosos en las zonas de unión miotendinosa [Lephart SM, 1997; Fitzgerald MJT, 1992]; y 4) las terminales nerviosas no mielinizadas que actúan como nociceptores, captando y transmitiendo dolor. Además, en el tendón hay tanto fibras simpáticas como parasimpáticas [Ackermann PW, 2001].

En el codo la inervación depende de varios nervios: 1) *Nervio musculocutáneo*, que se origina de las raíces nerviosas C5 a C8, y es la continuación del fascículo lateral. Inerva los principales músculos flexores del codo y los músculos bíceps y braquial, y continúa a través de la fascia braquial lateral hacia el tendón del bíceps, para acabar formando el nervio antebraquial cutáneo lateral. 2) *Nervio mediano* surge de las raíces nerviosas C5 a C8 y T1. Entra en la cara anterior del brazo cruzando por delante de la arteria braquial a su paso a través del tabique intermuscular. Sigue un trayecto recto en la cara medial de la fosa antecubital, medial al tendón del bíceps y a la arteria braquial. A continuación, pasa por debajo de la aponeurosis bicipital. No emite ningún ramo en el brazo. El primer ramo motor es para el músculo pronador redondo, al cual atraviesa. En la fosa antecubital desprende algunos pequeños ramos articulares antes de emitir los ramos motores para los músculos pronador redondo, flexor radial del carpo, palmar largo y flexor superficial de los dedos. 3) El *nervio radial* es continuación del fascículo posterior y se origina en las raíces nerviosas C6, C7 y C8, con contribuciones variables de las raíces C5 y T1, desciende anterior al epicóndilo lateral y por detrás del braquiorradial. Inerva el músculo braquiorradial mediante un único ramo. En el espacio antecubital se divide en los ramos superficial y profundo. El ramo superficial es la continuación del nervio radial y se extiende hasta el antebrazo para inervar la piel de la cara dorsal media del antebrazo. Los ramos motores del nervio radial para el músculo tríceps surgen por encima del surco del nervio radial (surco espiral o canal de torsión), con excepción del ramo para la cabeza medial del tríceps, que se origina a la entrada del surco. Este ramo continúa distalmente a través de la cabeza medial para finalizar como un ramo muscular para el ancóneo. En el espacio antecubital, el ramo profundo del nervio

radial rodea la cara posterolateral del radio, pasando a ser profundo a través del músculo supinador, al cual inerva. Durante su curso a través del músculo supinador, el nervio se localiza sobre un área desnuda, que es distal y opuesta a la tuberosidad del radio. Se considera que en esta zona el nervio puede lesionarse en las fracturas del radio proximal. Sale de este músculo como nervio interóseo posterior, e inerva los músculos extensor del dedo meñique, extensor cubital del carpo y, en ocasiones, el ancóneo. 4) El *nervio cubital* deriva del fascículo medial del plexo braquial, de las raíces C8 y T1. El nervio cubital puede comprimirse en su trayecto por detrás del epicóndilo medial, para emerger en el antebrazo a través del túnel cubital. El techo del túnel cubital está formado por una estructura denominada retináculo del túnel cubital. El primer ramo motor es el único nervio para el origen cubital del pronador. También emite otro ramo motor para la cabeza epicondílea del flexor cubital del carpo. Distalmente, el nervio envía un ramo motor a la mitad cubital del flexor profundo de los dedos.

v. Anatomía radiológica del codo

Nos centramos en la anatomía del codo por ser el objetivo de esta investigación. La patología del codo desde el punto de vista de diagnóstico por imagen, se aborda con diferentes técnicas, en función de la estructura anatómica que se sospeche esté lesionada. Así, la radiografía simple y el TC son las técnicas de imagen ideales cuando la sospecha sea de lesión ósea que involucre la cortical del hueso, ya sea traumática (fracturas), tumoral o infecciosa. Por otro lado, ante la sospecha de patología de partes blandas (músculos, tendones, ligamentos, fibrocartílagos, cartílago articular) o de médula ósea, la técnica ideal será la resonancia magnética (RM). Si la sospecha se centra en músculos, tendones o ligamentos la ecografía se convierte en la técnica ideal por su amplia disponibilidad, bajo coste y completa versatilidad, que nos permitirá estudiar en cualquier plano y de forma dinámica en tiempo real cualquier estructura anatómica, con la ventaja incluso de realizar la exploración a pie de cama, en pacientes con movilidad reducida. Además nos permitirá de manera sencilla realizar procedimientos diagnósticos y terapéuticos ecoguiados como la toma de biopsias, tenotomías, infiltraciones...

La vertiente lateral del codo se compone de estructuras óseas y ligamentosas, que estabilizan la articulación, y sirven de origen para la inserción musculotendinosa del dorso del antebrazo. El extensor común consta de 5 músculos: los extensores largo y corto radiales del carpo, el extensor común de los

dedos, el extensor mínimo de los dedos y el extensor cubital del carpo. Este complejo se origina principalmente en el epicóndilo lateral del húmero; sin embargo se ha de anotar que el extensor radial corto del carpo se inserta en múltiples puntos, incluidas estructuras profundas como el ligamento colateral lateral, el ligamento anular y el septo intermuscular. Distalmente el extensor corto radial del carpo se inserta en la base del tercer metacarpiano, por lo que se le distingue como el extensor central de la muñeca [Tosti R, 2013]. La estructura anatómica macroscópica del codo, queda reflejada perfectamente en los estudios de resonancia magnética (RM), donde en los diferentes cortes vemos la totalidad de la anatomía del codo, lo que facilita su completa valoración, mientras que por ecografía el campo de visión es mucho más reducido, lo que obliga a un conocimiento perfecto de la anatomía, para realizar una adecuada valoración. En las **figuras 4, 5 y 6** se puede apreciar la completa anatomía del epicóndilo, con la inserción tendinosa de los extensores, ligamento colateral radial, epicóndilo y cóndilo humeral e interlínea articular húmero-radial; y de la epitroclea, con la inserción tendinosa de los flexores, el ligamento colateral medial, la epitroclea y tróclea humeral, y la interlínea articular humero-cubital.

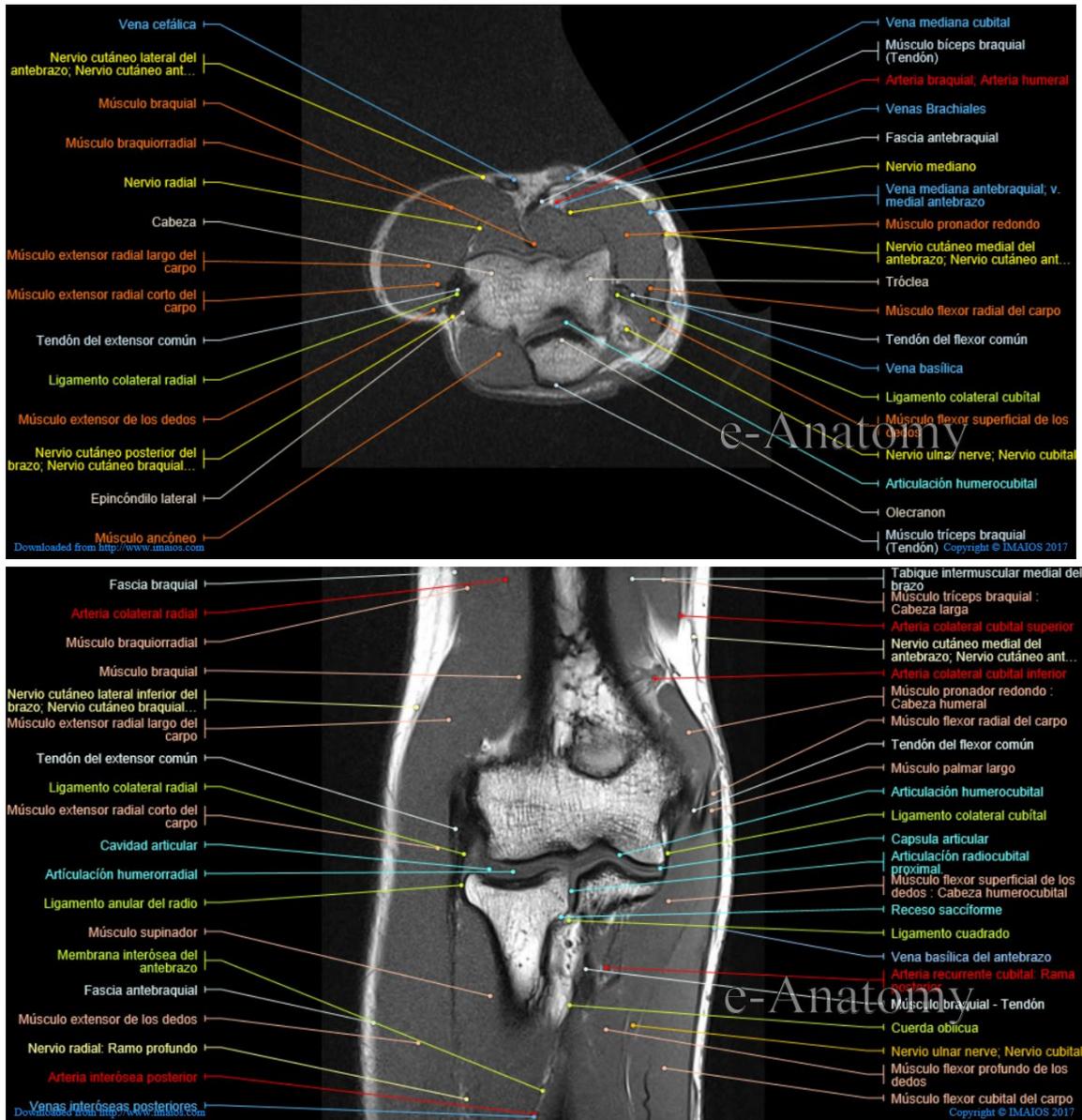


Figura 4. Anatomía macroscópica del codo por RM con imagen axial (A) y coronal (B), potenciadas en T1 (www.imaios.com).



Figura 5. Anatomía macroscópica de vertiente lateral de codo por ecografía con imagen longitudinal coronal. 1 epicóndilo, 2 cóndilo humeral, 3 inserción tendinosa de los extensores, 4 ligamento colateral radial (lcr), 5 cabeza radial, 6 interlinea articular humero-radial.

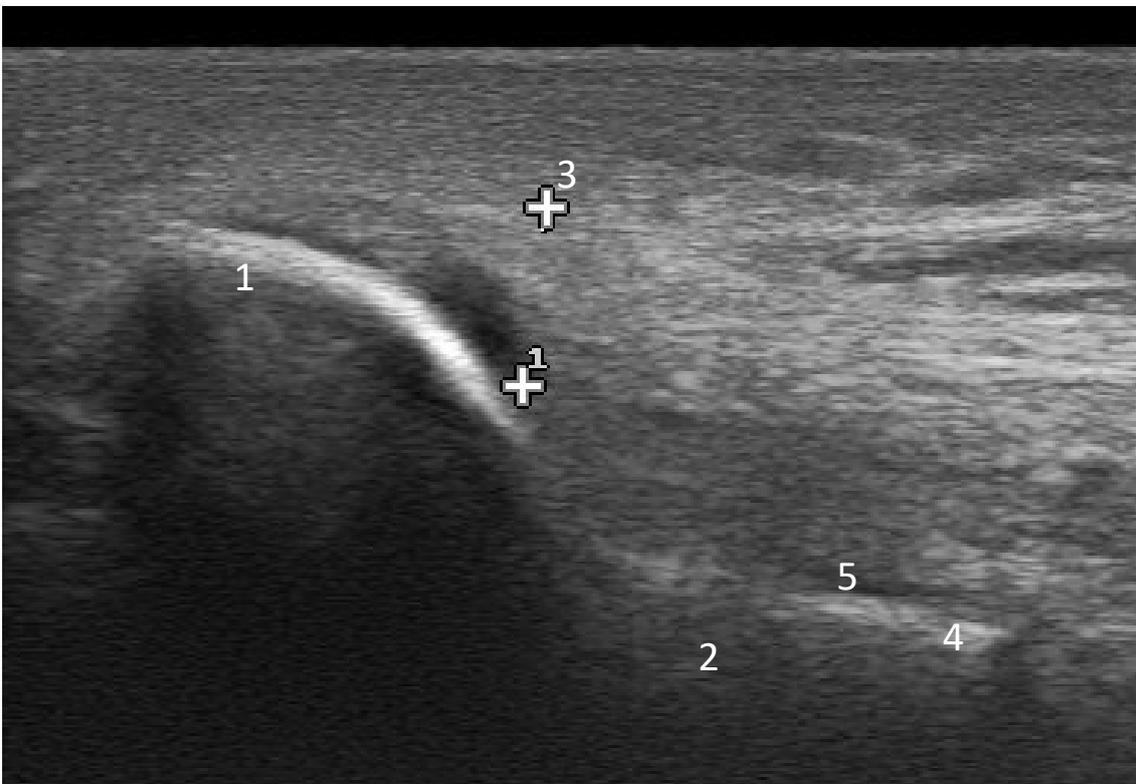


Figura 6. Anatomía macroscópica de vertiente medial de codo por ecografía con imagen longitudinal coronal. 1 epitróclea, 2 tróclea humeral, 3 inserción tendinosa de los flexores (entre cursores su grosor), 4 epífisis cubital y 5 interlinea articular humero-cubital.

C. PATOLOGÍA TENDINOSA

Las lesiones tendinosas pueden ser agudas o crónicas, y pueden ser causadas por factores intrínsecos o extrínsecos, solos o en combinación. El término tendinopatía hace referencia a una patología crónica degenerativa que afecta al tendón, incluye cambios fibroblásticos y vasculares, con disrupción de las fibras de colágeno y modificación de la composición de la matriz extracelular, y cursa clínicamente con dolor, pérdida funcional y en ocasiones tumefacción (D'Addona A, 2017). Sustituye a otras nomenclaturas como tendinitis y tendinosis, obviando de esta manera la posible patogenia que subyace a esta condición. La tendinopatía es el hallazgo histológico más común en las rupturas espontáneas tendinosas. Realmente conlleva una reducción de la fuerza tensora, y con ello una predisposición a la rotura.

i. Factores de vulnerabilidad

Normalmente las lesiones tendinosas tienen un origen multifactorial, existiendo una interacción entre factores de vulnerabilidad intrínsecos y extrínsecos en las tendinopatías crónicas [Williams JG, 1986; Riley G, 2004] (**Tabla I**).

Tabla I. Etiología de la tendinopatía. Factores intrínsecos y extrínsecos relacionados con el desarrollo de las tendinopatías.

Factores intrínsecos	Factores extrínsecos
Edad Género Perfusión vascular Estatus nutricional	Trabajo Deporte Sobrecarga física Equipamiento y calzado Condiciones ambientales Superficie de entrenamiento Inmovilización

<i>Variantes anatómicas</i>	<i>Errores en el entrenamiento</i>
1. Alineación incorrecta (pronación excesiva, anteversión del cuello femoral, genu-valgo) 2. Desequilibrio y debilidad muscular 3. Discrepancia en la longitud de las extremidades 4. Laxitud de las articulaciones Índice de masa corporal	1. Fuerza excesiva 2. Distancia 3. Intensidad elevada 4. Carga repetitiva 5. Técnica inadecuada y fatiga
<i>Enfermedades sistémicas</i>	
1. Enfermedades endocrinas y metabólicas. 2. Enfermedades reumatológicas 3. Enfermedades genéticas hereditarias.	
<i>Uso de fármacos</i>	
Corticoides, anticonceptivos, fluoroquinolonas.	

Factores intrínsecos:

La edad afecta a la matriz extracelular, de manera que con el tiempo disminuye progresivamente la elasticidad y fuerza tensional, al aumentar la cantidad y estabilidad del colágeno I y disminuir la cantidad de proteoglicanos, y la vascularización y tasa metabólica de los fibroblastos del tendón. Además con el tiempo se suman las microrroturas debidas a las sobrecargas.

La mayor parte de las lesiones tendinosas acontecen en hombres. Aunque parte de las diferencias entre hombres y mujeres, pueda venir por la diferente actividad física [Maffulli N, 2010]; el diferente status hormonal entre ambos sexos, puede afectar a la estructura de la matriz extracelular y al metabolismo de los tenocitos [Huisman E, 2014]. En este sentido los estrógenos y la progesterona aumentan la expresión génica de los proteoglicanos en tenocitos, y su deficiencia disminuye la proliferación y aumenta la apoptosis [Oliva F, 2016]. Además los efectos de los estrógenos en la síntesis de colágeno son diferentes en reposo y con el ejercicio, de manera que el reemplazo de estrógenos en mujeres mayores, posmenopáusicas, perjudica la síntesis de colágeno en respuesta al ejercicio, pero tiene un efecto estimulante sobre esa síntesis de colágeno, en reposo [Hansen M, 2009]. Por otro lado el nivel de andrógenos también afecta al metabolismo y a la respuesta de los tendones a las cargas mecánicas. In vitro su administración

disminuye la expresión de MMPs, lo que puede afectar a los procesos de curación y remodelación de la matriz tras una lesión. Además aumenta la tasa de proliferación y desdiferenciación celular. In vivo, se ha observado que su administración reduce las propiedades elásticas, lo que conlleva a disfunción y fibrosis, lo que favorece las roturas espontáneas [Oliva F, 2016].

Se ha observado que una vascularización anómala puede contribuir a que un tendón sufra una tendinopatía degenerativa. El déficit en el aporte de oxígeno a los tejidos para contrarrestar las sobrecargas, provoca una disminución en la capacidad de las células para responder frente a una lesión, lo que favorece que la lesión progrese [Magnuson SP, 2007]. Muchas tendinopatías, una vez desarrolladas, cursan con un aumento de la vascularización y celularidad, corroborando la hipótesis de que las etapas de reparación tisular no se suceden ordenadamente, y el tejido se queda estancado en una de ellas.

Variantes anatómicas congénitas y la laxitud articular conducen a una mala distribución de la carga, lo que acaba ocasionando un desgaste en ciertas zonas del tendón, que puede degenerar en tendinopatía.

El sobrepeso, conlleva también una sobrecarga en los tendones, y con ello favorece la tendinopatía.

Diversas enfermedades sistémicas afectan a la síntesis, metabolismo y estructura de la matriz extracelular, que acaba comprometiendo las propiedades mecánicas de los tendones [Riley G, 2004]. Se resumen en la **Tabla II**:

Tabla II. Enfermedades sistémicas que afectan a la estructura de la matriz extracelular del tendón, favoreciendo la tendinopatía.

Enfermedad	Defecto estructural y efecto en el tendón
Enfermedades endocrinas y metabólicas	
Diabetes Mellitus	Aumento de la glicosilación y entrecruzamiento de colágeno
Desórdenes de las glándulas adrenales	Alteración del metabolismo del colágeno
Trastornos tiroideos	Calcificación y aumento de depósitos
Enfermedades renales	Aumento de elasticidad y destrucción de fibras
Obesidad e hipercolesterolemia	Aumento de mediadores proinflamatorios

Enfermedades reumatológicas	
Artritis reumatoide	Destrucción del colágeno
Espondiloartropatía	Inflamación de las entesis, fibrosis y calcificación
Artritis reactiva	Inflamación de la inserción
Gota	Depósito de cristales de urato e inflamación
Pseudogota	Depósitos de pirofosfato cálcico e inflamación
Desordenes genéticos hereditarios	
Hemocromatosis	Acumulación de hierro en la matriz
Ehlers-Danlos	Defectos en el procesamiento del colágeno
Mucopolisacaridosis	Fibrillas de colágeno anormales. Aumento de GAGs
Osteogénesis imperfecta	Defectos genéticos en el colágeno tipo I
Enfermedades por depósito de lípidos	Acúmulo de lípidos

En un estudio reciente [Taguchi T, 2016], se ha observado que la administración sistémica de glucocorticoides produce, a nivel histológico, una disminución del colágeno total y una modificación de la estructura de las fibras con menores diámetros, lo que produce una disminución de fuerza tensora. Así mismo se ha publicado la asociación de las tendinopatías con el uso de anticonceptivos orales y sustitutivos hormonales [Abate M, 2009; Abate M, 2013; Taguchi T, 2016], apoyando la teoría de que producen efectos a nivel sistémico y circulatorio. Por otro lado el uso de antibióticos tipo fluoroquinolonas ha demostrado in vitro un aumento de MMPs y marcadores apoptóticos en tenocitos, que en los pacientes conlleva un aumento de riesgo de sufrir tendinopatías, que varía en función del tipo de fluoroquinolona empleado [Abate M, 2009; Stephenson AL, 2013].

Factores extrínsecos

Una carga excesiva y repetitiva del tendón durante el entrenamiento físico, se considera el principal factor extrínseco para la degeneración [Oliva F, 2016], y este riesgo es mayor si ya existe alguno de los factores intrínsecos ya descritos. Se ha probado que el deporte favorece la síntesis y renovación de las fibras tendinosas, hasta un umbral, difícil de definir [Abate M, 2009], en el que deja de

ser favorecedor, para acabar produciendo microrroturas por sobrecarga, que pueden degenerar en tendinopatía.

Las tendinopatías hoy en día son consideradas como una patología multifactorial, que se origina en las interacciones entre las sobrecargas, los factores intrínsecos y las condiciones mecánicas ambientales desfavorables.

ii. Hipotesis clínicas de etiopatogenia

Cada vez más, se reconocen las características biológicas de las tendinopatías, como un fallo en la respuesta al microtrauma, en la que el tendón inicia el proceso de curación, pero no lo concluye (Andía I, 2018). Algunos autores consideran la patogénesis como un proceso de tres estadios consecutivos: La lesión, la curación fallida, y la presentación clínica [Fu SC, 2010]. El primer estadio puede pasar clínicamente inadvertido, y el tendón puede curarse por sus propios medios, de forma espontánea. En el segundo estadio, si no se lleva el reposo adecuado, ni se previenen las sobrecargas, la recuperación tendinosa no se ve satisfecha, por lo que las herramientas de curación se ven afectadas, probablemente por un ambiente mecánico inadecuado y por perturbaciones en las respuestas inflamatorias locales. En este estadio, ya se pueden evidenciar cambios histopatológicos, aunque clínicamente puede seguir siendo asintomático. En esta fase se producen un elevado número de factores proinflamatorios como citoquinas, VEGF y ROS, que producen la degradación del tendón. En el último estadio, cuando la neovascularización llega a un umbral, es cuando los tendones se hacen dolorosos y se manifiestan clínicamente. El origen del dolor, es motivo de debate, habiéndose propuesto un doble origen, por un lado por una proliferación de fibras nerviosas asociada a la neovascularización, y por otro lado por un aumento de la concentración de sustancias algógenas, como el neurotransmisor glutamato, que puede dañar a su vez al tendón [Abate M, 2009; Oliva F, 2016; Ackermann P, 2001; Scott A, 2006](ver **fig.7**).

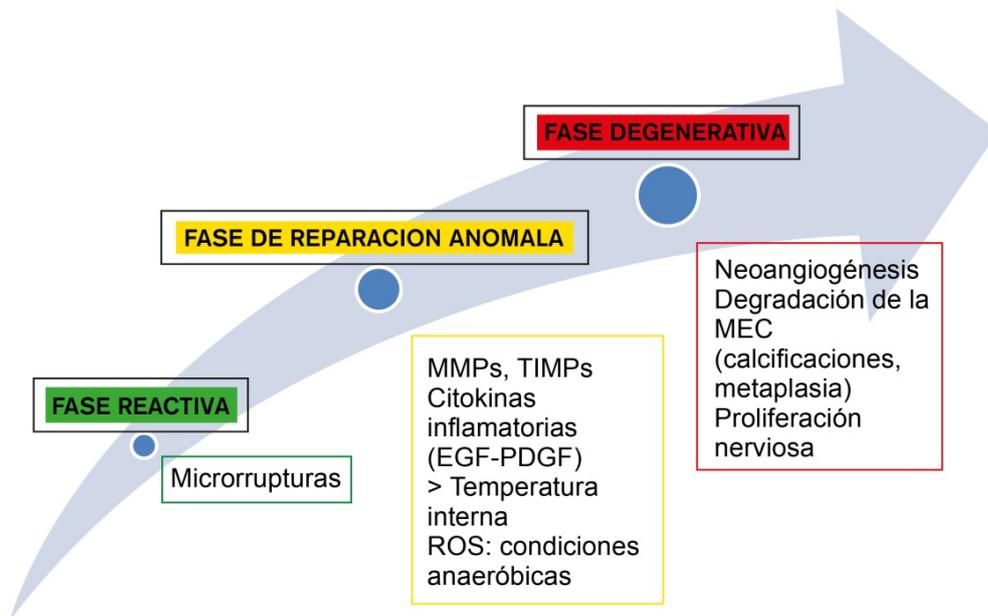


Figura 7. Esquema que refleja hipótesis clínica del origen de las tendinopatías (modificada de Abate et al., 2009).

En una actualización posterior de esta teoría, la patología tendinosa se considera como un proceso continuo, en el que, se distinguen 3 fases entrelazadas, que son: la tendinopatía reactiva, la reparación tendinosa anómala (curación fallida) y la tendinopatía degenerativa. La suma o resta de carga, es el principal estímulo que lleva al tendón hacia delante o hacia atrás, en ese espectro continuo, sobre todo en las fases iniciales.

1) *Tendinopatía reactiva:*

Es una respuesta proliferativa no inflamatoria en las células y en la matriz, que ocurre en la sobrecarga de tensión o compresión aguda. Esto resulta en una adaptación a corto plazo a la sobrecarga, con un engrosamiento relativamente homogéneo de una porción del tendón, que aumenta la rigidez y reducirá el estrés (fuerza/unidad de área) incrementando el área seccional, o permitirá una adaptación a corto plazo, en el caso de la compresión aguda. Esto difiere de la adaptación que el tendón normal experimenta en las cargas tensionales agudas y crónicas, que estimulan la remodelación de colágeno, para soportarlas con su rigidez, con pocos cambios en su grosor [Magnusson SP, 2008, Kjaer M, 2009]. Desde el punto de vista histopatológico, las células tendinosas adoptan una morfología más condroide, con más organelas, que fabrican más proteínas, sobre todo grandes proteoglicanos, que resultan en cambios en la matriz, relacionados

con una mayor proporción de agua asociada a estos proteoglicanos. No asocia cambios en las estructuras neurovasculares [Scott A, 2007].

Estos cambios iniciales vistos en la tendinopatía reactiva, pueden ocurrir porque se precisa una rápida adaptación, mientras se configuran los cambios a largo plazo, tanto en la estructura como en las propiedades mecánicas, lo que constituirá la verdadera adaptación. El tendón tiene el potencial de volver a la normalidad si la sobrecarga no es excesiva o si hay suficiente tiempo de recuperación entre las sesiones de carga.

Estos cambios, se pueden evidenciar con técnicas de imagen como la ecografía o la resonancia magnética (RM). La ecografía revelará la existencia de un engrosamiento fusiforme y una hipoecogenicidad del tendón. La RM muestra un engrosamiento con incremento de señal en secuencias T2. Estas alteraciones en la ecotextura o señal del tendón se derivarán del incremento de agua descrito entre los proteoglicanos.

Desde el punto de vista clínico, la tendinopatía reactiva se ve con mayor frecuencia en personas jóvenes tras una sobrecarga aguda, como en atletas. Y también en personas crónicamente habituadas a un bajo nivel de carga, lo que las hace más vulnerables a este tipo de tendinopatía reactiva tras someterse a cargas moderadas. O bien tras traumatismo directo (Aquiles, patelar y tendones del codo).

2) Tendinopatía con reparación anómala:

Describe un intento de curación, similar a la tendinopatía reactiva, pero con mayor desorganización de la matriz. Hay un incremento generalizado en el número de células, principalmente condrocíticas y algún mioblasto, que resultan en un incremento marcado de la producción de proteínas (proteoglicanos y colágeno), lo que acaba produciendo una mayor desorganización de la matriz. Estos cambios pueden ser más focales. Hay un incremento en la vascularización y de la inervación asociada [Danielson P, 2006].

Desde el punto de vista de imagen los tendones los veremos inflamados. En ecografía podemos apreciar alguna pequeña discontinuidad en las fibras, como pequeños focos anecogénicos. Con modo Doppler Color, detectaremos vasos dentro de los tendones, habitualmente indetectables en tendón normal. La RM detectará cambios similares a los de la tendinopatía reactiva.

Desde el punto de vista clínico se ha descrito principalmente tras sobrecarga crónica en jóvenes. Puede ser difícil de detectar, jugando las pruebas de imagen un papel fundamental. Sigue siendo reversible con el adecuado manejo de las cargas y con ejercicio para estimular la estructura de la matriz [Ohberg L, 2004].

3) Tendinopatía degenerativa:

Existe una progresión tanto en la matriz como en los cambios celulares [Kraushaar B, 1999]. Aparecen áreas de células muertas, por apoptosis, trauma o tenocitos exhaustos [Lian O, 2007]. Así mismo aparecen grandes áreas de matriz desorganizada, llena de vasos, productos derivados de la degradación de esta matriz y poco colágeno. Se ha perdido la reversibilidad de los cambios. Se ha incrementado la heterogeneidad de la matriz de estos tendones con presencia de islotes patológicos entremezclados con otros normales o en los otros estadios.

Desde el punto de vista de imagen, en ecografía veremos áreas hipoecogénicas con pérdida de la estructura fibrilar, con numerosos vasos en modo Doppler Color. Y en RM veremos un engrosamiento con hiperintensidad en secuencias T2, de forma más focal que difusa. Clínicamente lo veremos principalmente en personas mayores, pero también en atletas o personas jóvenes con sobrecarga crónica. Habitualmente los pacientes experimentan episodios recurrentes de dolor, que se resuelven pero a menudo vuelven, al repetir las situaciones de sobrecarga. La tendinopatía degenerativa, si es suficientemente extensa, o si el tendón es sometido a una gran carga, puede romperse (hasta el 97% de los tendones que se rompen tienen cambios degenerativos [Nehrer S, 1997; Kannus P, 1991]).

El examen histológico de las tendinopatías degenerativas, revela una curación desordenada, con ausencia de células inflamatorias; una pobre respuesta curativa, con una degeneración no inflamatoria del colágeno intratendinoso y una disminución en la cantidad total del mismo; adelgazamiento y desorientación de las fibras, que pierden su orientación paralela; hiper celularidad, hipervascularización dispersa y aumento de la sustancia mucosa del tendón, con mayores concentraciones de proteoglicanos [Jozsa LG, 1997; Khan KM, 1998; Movin T, 1997; Astrom M, 1995]. En las zonas con microrroturas encontraremos eritrocitos, fibrina y fibronectina.

También evidenciaremos un aumento del colágeno tipo III, en detrimento del tipo I, al que habitualmente asociamos con mecanismos de reparación. El metabolismo de los tenocitos se verá incrementado. Acorde a esto, se ha observado un aumento de la expresión de los genes de colágeno III, así como un aumento de la expresión de metaloproteinasas (MMPs) y ciertas citoquinas pro-inflamatorias, como respuesta del tejido a la lesión.

Ocasionalmente podremos observar calcificaciones, fibrocartilago o metaplasias óseas [Abate N, 2009; Xu Y, 2008].

En las roturas tendinosas espontáneas, se observan cambios histopatológicos similares, pero no se observa hiper celularidad, sino aumento de la

apoptosis y necrosis, y tampoco se incrementa la vascularización [Xu Y, 2008; Jafari L, 2015]).

El dolor

El dolor puede aparecer en cualquier punto de este modelo patológico continuo, lo que soporta la conocida disociación entre dolor y patología, en la tendinopatía. Incluso tendones aparentemente normales por imagen pueden ser dolorosos [Malliaras P, 2006], y por el contrario dos tercios de los tendones con suficientes cambios degenerativos como para romperse, se ha reportado que están libres de dolor antes de romperse [Kannus P, 1991]. La fuente del dolor se ha asociado con un crecimiento interno neurovascular [Alfredson H, 2005], que según este modelo patológico, acontece en las fase de reparación anómala tardía, y en la fase degenerativa (**Fig. 8**).

Sin embargo, la idea de que los tendones puedan doler o no, a lo largo de las 3 fases, sugiere la existencia de otro modelo o bien una causa suplementaria del dolor que hasta ahora desconocemos. También se ha descrito la presencia de sustancias bioquímicas estimuladas por la sobrecarga (compresión o tensión), y/o actuando sobre nervios sensitivo presentes en la matriz. La producción de sustancias por las células, como las catecolaminas, acetilcolina y glutamato, actuando sobre sus receptores, que permite una señalización autocrina y paracrina [Danielson P, 2006]. Esto puede explicar la presencia de dolor en las fases iniciales celularmente activas de este modelo: reactiva y de reparación anómala.

El dolor constituye la característica clínica, que por sí sola, el clínico más busca resolver, y la respuesta al dolor de los tratamientos es el indicador clave del éxito terapéutico. Si los niveles de dolor y respuesta a la carga son abordados en función del estadio de la patología, y los tratamientos se adaptan a estos cambios, los resultados mejorarán.

El dolor tendinopático está inducido por la carga y tiene 2 características clave: es dosis dependiente en relación a una carga o a la carga acumulada, y está bien localizado en el tendón o la entesis afecta. Incrementos en la carga del tendón normalmente ocasionan incrementos del dolor.

Durante la valoración del paciente, el tendón deberá ser provocado con cargas tensionales de función normal, para evaluar cuál es el umbral de dolor concreto de ese paciente. El dolor debe ser valorado en el contexto del estadio y localización de la patología: un tendón extensamente degenerado con poco dolor, puede tener insuficiente integridad como para aguantar elevadas cargas, con el consiguiente riesgo de rotura. Por el contrario, una tendinopatía proliferativa es más reactiva y por tanto más dolorosa, por lo que la valoración precisa ser más

conservadora en cuanto a la valoración de carga. En este sentido la ecografía nos ayudará a catalogar el diferente estadio que puede estar pasando un determinado tendón en un paciente concreto, independientemente del grado de dolor, y así ajustar las recomendaciones terapéuticas.

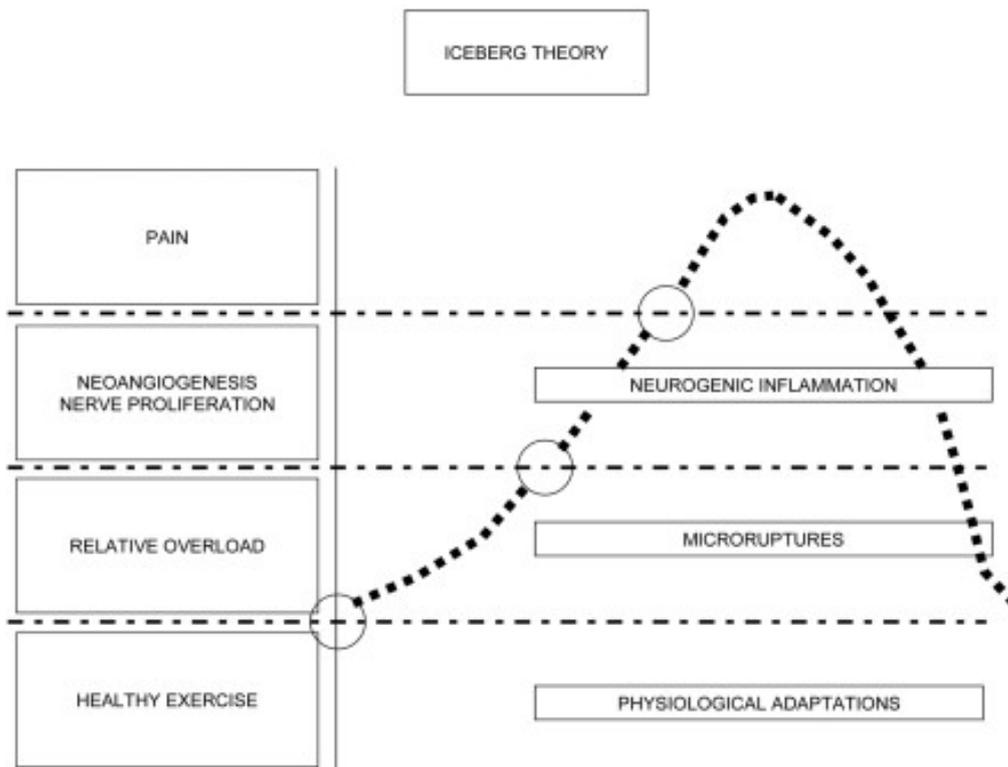


Figura 8. Esquema de la generación del dolor en las tendinopatías, según la teoría del iceberg (Abate M, 2009).

iii. Hipotesis biológicas

Se hipotetiza que las tendinopatías son consecuencia de la falta de recursos endógenos de los tendones para autorepararse.

Dado que las intervenciones biológicas como el PRP buscan suplir estas limitaciones, primero describiremos las fases fisiológicas de la reparación tisular (comunes a todos los tejidos) para describir más tarde, en las tendinopatías, qué fases quedan estancadas sin progresar hacia la siguiente fase

1) Fases biológicas de reparación tisular

1) una *fase inflamatoria aguda inicial*, que incluye toda una cascada, por un lado de moléculas proinflamatorias, y por otro lado de células, eritrocitos y células

inflamatorias, principalmente neutrófilos, y macrófagos. En las primeras 24 horas, monocitos y macrófagos predominan, y ocurre la fagocitosis del material necrótico. Dependiendo del microambiente tisular, es decir de las señales moleculares presentes en un determinado lugar, los macrófagos se polarizan hacia un fenotipo con funciones más inflamatorias y destructiva (M1), o hacia un fenotipo más “pro-regenerativo” (M2). En esta fase se encuentra más polarizado a fenotipo M1, con capacidad destructiva, biocida e inmunogénica [Schwartz YSh, 2012] y secreta moléculas proinflamatorias, vasoactivas y quimiotácticas, que incrementan la permeabilidad vascular, inician la angiogénesis, estimulan la proliferación de tenocitos y el reclutamiento de más células inflamatorias [Murphy PG, 1994]. Los tenocitos migran gradualmente a la zona dañada e inician la síntesis de colágeno tipo III [Oakes BW, 2003]. Esta inflamación inicial es determinante en el éxito de la curación, y su manipulación potencialmente puede mejorar las posibilidades de alcanzarla.

2) Esta *fase* es seguida por otra *proliferativa* o de reconstrucción que comienza a los 3-4 días de la lesión, y que consta de una migración celular extrínseca (fibroblastos de tejidos circundantes y células circulantes de los vasos), y de una proliferación celular intrínseca de los tenocitos. Todo este proceso requerirá una angiogénesis, que aumente el aporte de oxígeno y nutrientes a estas células hipermetabólicas, que producirán colágeno, proteoglicanos y otros componentes de la matriz extracelular, fundamentales, para que el tendón reparado mantenga sus propiedades mecánicas, y así le permitan su normal función. La síntesis de colágeno tipo III alcanza su pico y dura unas pocas semanas [Oakes BW, 2003]. Los macrófagos cambian a fenotipo M2, que secreta factores de crecimiento (VEGF, FGF, PDGF) y factores pro-fibróticos (TGF- β y CTGF) [Nourissat G, 2015]. La migración celular y la proliferación son dos procesos que se solapan durante la reparación tisular. La fase proliferativa comienza con la fabricación de una matriz de fibrina, fibronectina, glucosaminoglicanos y ácido hialurónico, que contiene el secretoma plaquetario, además de macrófagos, que segregan citoquinas como el PDGF, que estimulan la migración celular a la lesión. Esta matriz actúa como un “andamio” provisional a donde las células migran. Las células involucradas pueden tener un origen intrínseco, en el propio tejido, o extrínseco, provenientes de tejidos circundantes, aunque el papel de cada una de ellas no es bien conocido. Las células intrínsecas son los tenocitos, o fibroblastos del tendón, que se encuentran entre las fibras de colágeno y migran dentro de la matriz extracelular, conectando sus integrinas de membrana a secuencias de fibronectina, vitronectina y fibrina. Proliferan entre los 3-5 días de la producción de la lesión, en respuesta a citoquinas y factores de crecimiento. En la lesión producen colágeno, proteoglicanos y otros

componentes de la matriz extracelular. Las células extrínsecas proceden del tejido conectivo circundante de los fascículos tendinosos y de los vasos sanguíneos que irrigan al tendón. Incluyen fibroblastos de las capas externas del tendón, y células mesenquimales, bien circulantes del torrente sanguíneo, bien residentes en los nichos del propio tendón, que se activan en respuesta a las señales inflamatorias procedentes de la lesión. Se cree que estas células extrínsecas son las primeras en responder tras la lesión, produciendo citoquinas y factores de crecimiento que activan el resto de poblaciones celulares. Por el contrario, los fibroblastos intrínsecos parece que son los responsables de la producción de colágeno tipo I y otros componentes de la matriz extracelular [Nourissat G, 2015].

También han sido identificadas en el nicho tendinoso las células madre residentes (Tendon Stem Cells), descritas por primera vez por Bi et al. [Bi Y, 2007]. Estas células presentan potencial de diferenciación a distintos linajes celulares (adiposo, óseo, cartilaginoso), además de expresar genes propios del tendón. Actualmente, aunque han sido caracterizadas e identificadas tanto en los fascículos (peri-tendón) como en el propio tendón, se tiene poca información tanto sobre su función y participación en la curación, como sobre su relación con los fibroblastos del tendón [Dyment NA, 2015]. El conocimiento de todas estas células intrínsecas es fundamental, para desarrollar dianas terapéutica y de este modo potenciar los mecanismos de curación.

La angiogénesis es un proceso crucial para la regeneración del tendón, su puesta en marcha responde a un mecanismo multimolecular complejo, muy difícil de manipular con fines terapéuticos. La estimulación de VEGF en estadios iniciales del proceso reparativo podría ser una herramienta útil en la ayuda a la curación de la lesión, aunque no interesa una excesiva vascularización en la fase de remodelación de la matriz extracelular, por lo que debemos controlar tanto el inicio como el proceso de retracción de vasos.

3) La última *fase* de la curación es la *remodelación* y la *cicatrización*, de manera que el tejido reparado sea lo más parecido posible al original. Esta fase está controlada a nivel molecular por los tenocitos, que progresivamente van reduciendo su actividad. La acumulación de colágeno es máxima a las 2-3 semanas tras la lesión. En la transición a la remodelación, se va dando un equilibrio entre la síntesis, la deposición y la degradación de proteínas de la matriz, así como un descenso de la celularidad, en la actividad metabólica y el contenido de agua del tejido. Tanto este cambio en la celularidad como la organización del colágeno, confieren al tejido mayor fuerza y resistencia a la tensión. Esta fase puede dividirse en dos estadios: el de consolidación y el de maduración. En el primero, el tejido cambia de celular a fibrilar, con una elevada actividad de los tenocitos para

producir colágeno tipo I, y una alineación de las células y fibras, acorde a las fuerzas de tensión y tracción [Sharma P, 2006]. Desde las 10 semanas hasta el año de la lesión, dependiendo de la magnitud de la lesión, se produce la fase de maduración, en la que el tejido fibroso es sustituido por tejido tendinoso cicatrizado, en la que disminuye la actividad de los tenocitos y la vascularización. La cantidad de colágeno tipo 3 disminuye, para aumentar la de colágeno tipo 1, alcanzando la proporción normal en tejido sano de 4:1. Además las fibras de colágeno se entrecruzan por el efecto de la lisil oxidasa segregada por los fibroblastos, junto al efecto de las fuerzas mecánicas sobre la cicatriz.

Todos estos procesos se producen debido a un mecanismo bioquímico específico desarrollado por citoquinas y mediadores moleculares, y su duración va a depender de dichos factores. Los errores y fallos en cualquiera de estas fases, conllevarán a una inflamación crónica y a un tejido cicatrizado débil funcionalmente incompetente.

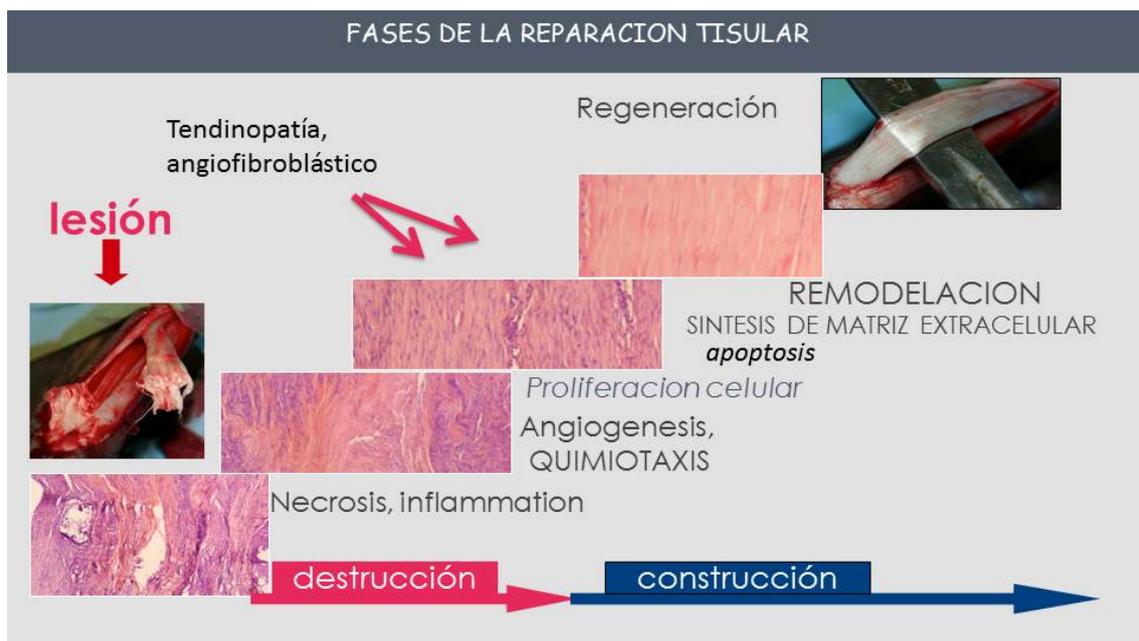


Figura 9. Fases fisiológicas de reparación tendinosa (Anitua E et al., Trends Biotechnol. 2006)

2) *Reparación fallida*

Los mecanismos de reparación ineficaces se atribuyen principalmente a

- i. Fallo en la resolución de la inflamación
- ii. Estatus vascular anómalo
- iii. Alteraciones en la comunicación celular paracrina
- iv. Disminución de la capacidad regenerativa de las células madre
- v. Regulación anómala de la síntesis y remodelación de la MEC

Los factores que pueden contribuir a un fallo de la curación, pueden ser tanto locales como sistémicos. Los primeros incluyen una viabilidad celular reducida, el hematoma poslesional y su mala reabsorción, el aporte sanguíneo insuficiente, la atrofia del tejido, las infecciones y el stress mecánico repetitivo. Los segundos incluyen la edad, la salud general del paciente, toma de medicamentos.

Se han identificado al menos cinco mecanismos que ocasionan una curación defectuosa, íntimamente relacionados:

i. Fallo en la resolución de la inflamación:

Al igual que es imprescindible una fase inflamatoria inicial para alcanzar la curación, también lo es su correcta progresión y ulterior resolución, para que ese proceso no acabe en una enfermedad inflamatoria crónica [Dakin SG, 2015; Andía I, 2015; Millar NL, 2010; Zhou Z, 2010]. En los tejidos sanos existen múltiples proteínas y lípidos derivados de células mieloides y estromales que promueven la resolución de la inflamación. El mantenimiento de la inflamación en algunos tendones lesionados puede producir una enfermedad inflamatoria crónica [Millar NL, 2010]. Los tendones lesionados presentan células mieloides CD14+ y CD68+ [Behzad H, 2013]. En los estadios temprano o avanzados de la enfermedad existen diferentes patrones en la expresión de moléculas inflamatorias [Dakin SG, 2015]. La infiltración inicial de neutrófilos surge probablemente como consecuencia de la síntesis de IL-8 por células locales, y facilita el reclutamiento de monocitos/macrófagos. La infiltración de monocitos, también es estimulada por la síntesis local de MCP-1 y RANTES, en respuesta a la IL-1 β , presente en el medio del tendón [Andía I, 2015]. Los macrófagos, se categorizan convencionalmente en M1 y M2, existiendo en un espectro de estados, que depende del ambiente, y juegan un papel importante en determinar si el tejido está en una fase proinflamatoria (Activación M1) o si por el contrario mediante la activación M2 camina hacia la resolución de la inflamación. La detención de la infiltración de leucocitos y la

activación de la polarización de los macrófagos a fenotipo M2, promueve la reducción de moléculas proinflamatorias y de este modo la homeostasis tisular. Algunas vías de señalización proinflamatoria como la del interferón γ (IFN γ), la del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) o la de los receptores de glucocorticoides, que han sido relacionadas con la polarización de macrófagos a fenotipo M2, están siendo estudiadas como posibles dianas terapéuticas, para disminuir la inflamación crónica en la tendinopatía. Si se mantienen las condiciones inflamatorias, la arquitectura y composición del tendón puede verse severamente afectada, lo que disminuye su resistencia y su funcionamiento normal, aumentando la susceptibilidad a lesiones [Dakin SG, 2015]. La inflamación subclínica en la tendinopatía puede ser desencadenada por células muertas ocasionadas en la microlesión. Moléculas intracelulares liberadas al espacio extracelular origina alarma y estrés tisular, y se las denomina alarminas ó DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) e incluyen proteínas S100, fragmentos de ácido hialurónico, ácido úrico, ácidos nucleicos y componentes mitocondriales, y son objeto de estudio emergente [Millar NL, 2012; Poo IK, 2010] .

Los DAMPS desencadenan la migración y activación de células inmunes innatas. Monocitos/macrófagos tienen receptores de membrana, principalmente TLRs, a los que se unen los DAMPS. Esta unión es el paso preliminar para activar varias vías intracelulares, incluida la señalización NF- κ B, y la consiguiente síntesis y liberación de citoquinas inflamatorias como el IL-1 β [Krysko DV, 2006]. La subsecuente desregulación de moléculas clave proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α) puede prolongar la fase inflamatoria, y retrasar la curación. Además, este mecanismo repercute sobre la homeostasis de la MEC (otra característica de la no-reparación de los tejidos), porque las células activadas por NF- κ B, pueden estar involucradas en el daño de la MEC, mediado por MMPs [Andía I, 2013]. Inflamación y remodelación ocurren rápidamente tras la sobrecarga tendinosa [Spiesz EM, 2015].

La complejidad de su carácter multimolecular y multicelular, hace difícil su abordaje terapéutico.

ii. Estatus vascular anómalo:

Uno de los signos típicos de tendinopatía en ecografía Doppler es el incremento del número de vasos sanguíneos [Andía I, 2015; Millar NL, 2010; Zhou Z, 2010]. En tejido sano, los vasos sanguíneos crecen por los estímulos angiogénicos provistos por las células presentes en la lesión, para proveerles de nutrientes y oxígeno para soportar su gran metabolismo y contribuir así a la resolución de la lesión. A continuación, cuando la cantidad celular y su actividad se reducen, se

produce una regresión de los vasos, promovida por un equilibrio entre los factores pro y antiangiogénicos. Se ha postulado que el aumento de la densidad de vasos nuevos en la tendinopatía va parejo a la inflamación mantenida. Además existen evidencias de que la angiogénesis va acompañada de neo-inervación, lo que provoca el dolor asociado a la tendinopatía. Se han propuesto citoquinas relacionadas con la angiogénesis, como marcadores sensibles de la degeneración tendinosa temprana. El paradigma más reciente que se propone, es que, a diferencia de otros tejidos, el tendón no puede seguir la clásica secuencia del mecanismo de curación tisular, debido a la carencia de innervación y vascularización, de modo que esta es sustituida por la capacidad secretora paracrina de los tenocitos locales, que sintetizan mediadores solubles involucrados en la migración de diferentes poblaciones de células, incluidas las células inmunes innatas y células involucradas en la angiogénesis [Andía I, Rubio-Azpeitia E, 2014; Andía I, Latorre PM, 2014]

iii. Alteraciones en la comunicación celular paracrina:

Normalmente los diferentes tejidos adyacentes, presentan una comunicación molecular entre ellos, lo que se denomina mecanismo de reciprocidad dinámica, de forma que cuando el microambiente de un tejido se ve modificado, las células de los tejidos adyacentes, localizadas a unos centímetros de la lesión, se ven afectadas por medio de una señalización celular paracrina. Esto sucede de forma combinada con la liberación de señales por células idénticas, situadas a escasos mm de la lesión (sistema autocrino). Conformando de esta manera un sistema de comunicación intercelular, mediado por una variedad de citoquinas y factores de crecimiento, cuya alteración afecta a la homeostasis del tejido. Esta es la base molecular de las acciones del PRP [Andía I, 2010]. De modo que cualquier lesión en el tejido peritendinoso o en la sinovial, afectará al tendón, y a su vez, cualquier lesión tendinosa afectará al tejido peritendinoso y la sinovial, y cualquier fallo en esta interrelación puede conllevar una mala curación. En este sentido, la tendinopatía puede ser abordada como una enfermedad de órgano entero, es decir que incluya los tejidos circundantes.

La señalización celular es compleja, y una misma señal puede ser necesaria pero no suficiente. Los factores señalizadores pueden tener acciones inhibitorias o estimuladoras sobre la división, crecimiento y diferenciación celular. Dentro de los tejidos y órganos, las señales moleculares pueden estar en la MEC. Sus efectos dependen del contexto molecular y celular. La naturaleza dinámica temporal y espacial de estos procesos, representa una oportunidad cuando tratamos de identificar los mecanismos críticos involucrados en la patología tendinosa.

iv. Disminución de la capacidad regenerativa de las células madre:

Las células madre progenitoras, tanto intrínsecas como extrínsecas, tienen un papel muy activo en la reparación tisular. Su activación, migración y proliferación puede verse afectada por muchos factores, y de esta manera ver su función comprometida. En este sentido la edad va produciendo cambios genéticos, epigenéticos, metabólicos y proliferativos, que afectan a su correcto funcionamiento. En realidad, la homeostasis del tendón está preservada por las células progenitoras del tendón, que tiene diferentes funciones [Bi Y, 2007]. Se diferencian a tenocitos, sustituyendo a las células dañadas y reconstruyen la MEC dañada. Para que se den estos procesos, las células progenitoras deben poder detectar alteraciones en la composición y organización macromolecular, y ser capaces de responder construyendo una nueva MEC.

La carga mecánica modula todas estas funciones celulares. Por ejemplo, en respuesta a un stress intenso, los tenocitos incrementan la producción de moléculas de MEC, mientras que reducen la apoptosis, proliferación y la presencia de genes relacionados con la señalización. Estos cambios conllevan una respuesta anabólica del tendón. Sin embargo los tenocitos también muestran numerosos cambios en respuesta a la sobrecarga, consistentes con una menor producción de matriz, y un incremento de la degradación por MMPs y ADAMTS [Del Buona A, 2013; Karousou E, 2010]. Es probable que la regulación anómala del recambio tisular, consecuencia de la alteración de las funciones celulares, esté involucrada en el desarrollo de la tendinopatía [Popov C, 2015].

La función de estas células en lesiones tendinosas es un mecanismo complejo, objeto de investigación, para utilizarlas de diana terapéutica para mejorar la capacidad intrínseca curativa del propio tendón o para atraer células madre de origen extrínseco que mejoren la calidad de la curación de la lesión.

v. Regulación anómala de la síntesis y remodelación de la matriz extracelular:

La fibrosis es el producto de un crecimiento desmesurado del tejido por una alteración en la composición de la MEC, lo que ocasiona un endurecimiento o la aparición de una cicatriz, por depósito excesivo de colágeno tipo I desestructurado. Se asocia con procesos inflamatorios crónicos, en los que se producen estimuladores moleculares de las células que acaban depositando una cantidad anómala de los componentes de la matriz y una alteración de su arquitectura. Su responsable es el miofibroblasto, elemento celular intermedio entre los fibroblastos y las células musculares lisas, proveniente de diferentes orígenes (células endoteliales, células madre residentes y migratorias). Los miofibroblastos se activan con múltiples moléculas paracrinas, de modo que migran a la lesión

promoviendo su contracción y elaborando elementos de la MEC. El recambio y remodelación de colágeno y del resto de componentes de la MEC se regula por la activación de las MMPs y otras proteasas. Para una correcta curación, debe haber un equilibrio entre degradación y síntesis de dichos componentes. La fibrosis sucede cuando la cantidad de colágeno sintetizado excede la tasa de degradación, lo que se manifiesta como una cicatriz hipertrófica. Se han identificado gran cantidad de mediadores profibróticos, como las citoquinas (TGF- β , IL-13, IL-21, IL-6), quimiocinas (MCP-1, MIP-1 β), factores de crecimiento (VEGF, PDGF) y muchos otros. Pero estas moléculas, dependiendo de su concentración, el momento en el que se encuentren y las sinergias entre ellas, tienen también efectos beneficiosos en la curación de la lesión, lo cual convierte su utilización terapéutica en un objetivo complejo.

D. TENDINOPATIAS MAS COMUNES

Los tendones más susceptibles de desarrollar tendinopatías son el tendón aquileo y el rotuliano, en extremidad inferior, y los tendones extensores del codo (epicondilitis), flexores del codo (epitrocleititis) y del manguito rotador del hombro, en extremidad superior [Maffulli N, 2003].

i. Miembro superior

1) Epicondilopatías:

Son la epicondilitis (lateral) y la epitrocleititis o epicondilopatía medial.

i. Epicondilitis:

El dolor lateral del codo es una de las consultas médicas más frecuentes de las lesiones de codo no traumáticas. El diagnóstico más frecuente es la tendinopatía conocida como el codo de tenista o epicondilopatía lateral, descrito en 1883 por Morris [Major HP, 1883]. Sin embargo existen otras causas que pueden semejar dicha entidad como la radiculopatía cervical con dolor irradiado a codo y antebrazo, el síndrome del túnel radial o atrapamiento del nervio interóseo posterior, la plica intraarticular, la inflamación o edema del músculo ancóneo, la osteocondritis disecante, la artritis radio-humeral o la inestabilidad rotatoria posterolateral, principalmente. La epicondilitis, es muy frecuente en deportistas (afecta hasta un 50% de los tenistas), aunque estos no superan el 10% del total de

pacientes afectos, y sobre todo afecta a trabajadores manuales, principalmente entre 40-60 años, con un poco mayor frecuencia en mujeres, cuya actividad física implique movimientos repetitivos de extensión de la muñeca y supinación, sobre todo con posiciones forzadas, no neutras de la muñeca [Calfee RP, 2008]. Tiene una prevalencia en la población general de 1-1,3% en varones y 1,1-4% en mujeres, sin embargo algunas profesiones tienen una prevalencia claramente mayor, por ejemplo los cirujanos plásticos de hasta un 13,5%, los cocineros de guardería hasta 10,5% y los trabajadores de líneas de manufactura de pequeños componentes eléctricos, accesorios de coches hasta un 20%. Su incidencia aumenta con la edad, incrementándose hasta 2-3,5 veces en pacientes mayores de 40 años, tabaco, obesidad, con un historial de síndrome del túnel carpiano. Es más frecuente en codo derecho o dominante. Se ocasiona por microrroturas secundarias a sobrecarga de los tendones extensores que se insertan en el epicóndilo. De todos ellos, el más comúnmente implicado es el tendón del músculo extensor radial corto del carpo [Scott A, 2006], pero el supinador y otros extensores de la muñeca, también pueden estar involucrados. La mayoría de los pacientes aquejan dolor, justo anterior o en la superficie ósea de la mitad superior del epicóndilo lateral, habitualmente irradiando en línea con la masa muscular del extensor común. Puede ser un dolor intermitente y de bajo grado, o bien continuo y severo, que impide dormir. Típicamente se desencadena con la extensión de muñeca y dedos, y la contracción contra resistencia del músculo supinador. El dolor cede un poco si los extensores son provocados con el codo mantenido en flexión. A la exploración puede pasar desapercibido en estadios iniciales, pudiendo aparecer una prominencia sobre el epicóndilo lateral. Normalmente el rango de movilidad no está afectado, aunque en estadios avanzados se puede provocar una movilidad dolorosa con la extensión del codo con el antebrazo en pronación. Si la movilidad está limitada, se ha de descartar otras lesiones concomitantes [Orchard J, 2011]. Hay muchos test que se emplean para el examen físico de las epicondilitis: el test de Maudsley, la maniobra de Thomson [McCallum SDA, 2011], el test de disminución de la fuerza de agarre [Hsu SH, 2012] y el test de la silla [Gardner RC, 1970] (ver figura 10). Todos ellos para reproducir el dolor de la epicondilitis lateral. La mayor parte de las ocasiones el diagnóstico es clínico. Sin embargo a veces, si los síntomas clínicos no son muy bien definidos, se pueden utilizar técnicas de imagen.

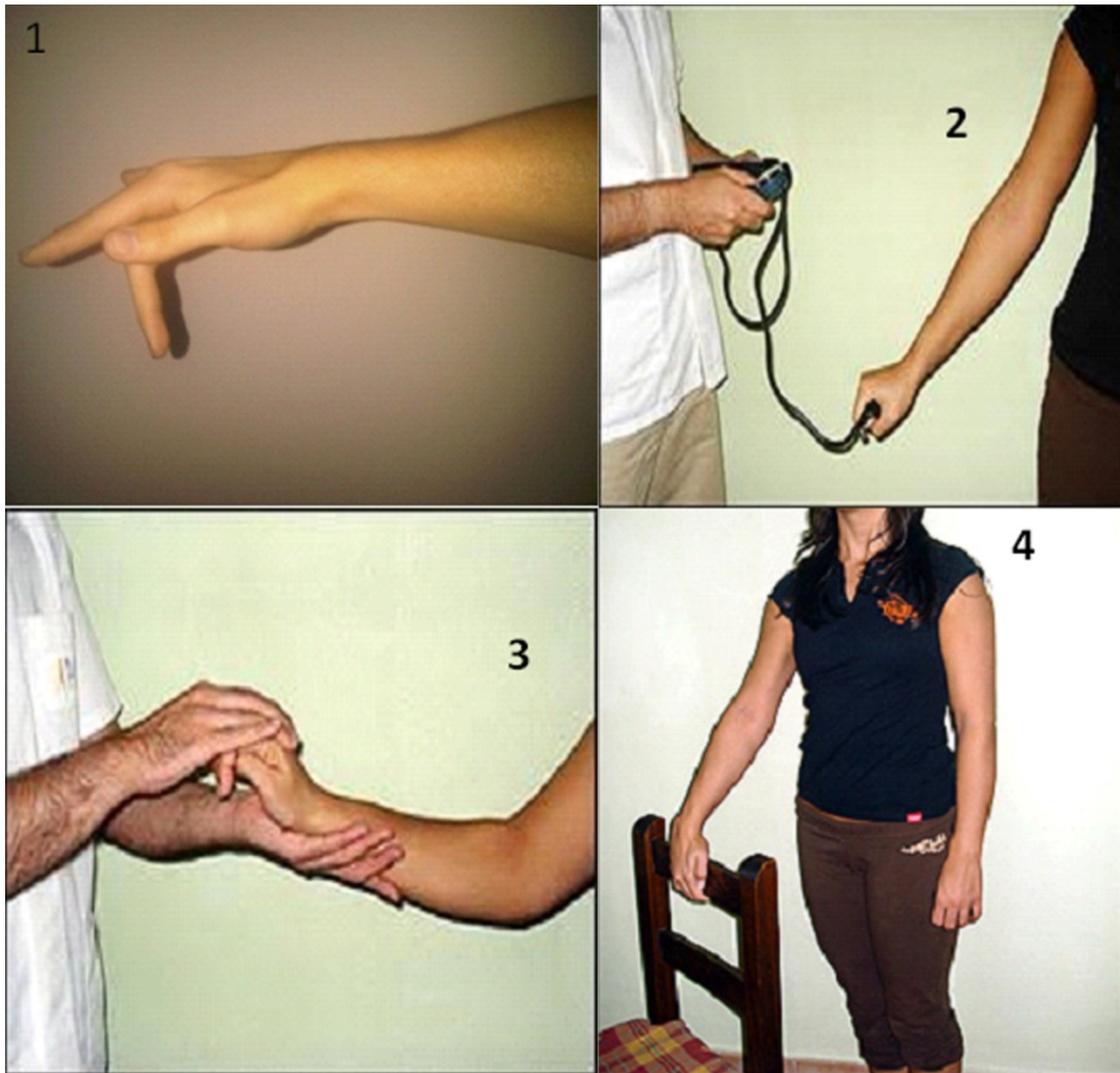


Figura 10. Test clínicos para el diagnóstico de la epicondilitis. 1. Test de Maudsley, 2. Test de Bowden o de la fuerza de agarre, 3. Test de Thomson, 4. Test de la silla (www.efisioterapia.net)

Diagnóstico ecográfico: La ecografía es la más utilizada, y con ella podremos detectar alteraciones estructurales en la inserción tendinosa de los extensores (engrosamiento o adelgazamiento, hipoecogenicidad, roturas tendinosas), integridad del ligamento colateral radial, irregularidades óseas, entesofito, calcificaciones. También la neovascularización poder ser explorada con modo Doppler Color. La ausencia de estos hallazgos nos puede ayudar a excluir la epicondilitis lateral, con una sensibilidad y especificidad del 72-88% y 36-48,5%, respectivamente [Levin D, 2005]. Estudios sobre el valor diagnóstico de la ecografía en la epicondilopatía lateral, han indicado que la hipoecogenicidad del origen del extensor común, tiene la mejor combinación de sensibilidad y especificidad (Dones VC, 2014), mientras que la neovascularización en la entesis y la irregularidad

cortical tienen la mayor especificidad. Además la evaluación del grosor puede ayudar a evaluar las adaptaciones estructurales (Teggeler M, 2015). Por otro lado la ecografía nos ayudará a detectar roturas parciales o completas de inserción tendinosa de los extensores, que inclinaría la balanza hacia tratamiento quirúrgico. La ecografía para la detección de roturas tendinosas tiene una sensibilidad de 64,52%, especificidad de 85,19% [Bachta A, 2017]. La MRI es una técnica más reproducible y con menor variabilidad interobservador, aportando más información en el resto de diagnóstico diferencial (patología ósea y articular), sobre todo en los casos en los que la ecografía descarta una epicondilitis o bien cuando la ecografía diagnostica una rotura tendinosa y se plantea tratamiento quirúrgico. Es más cara y no se correlaciona muy bien con la sintomatología clínica.

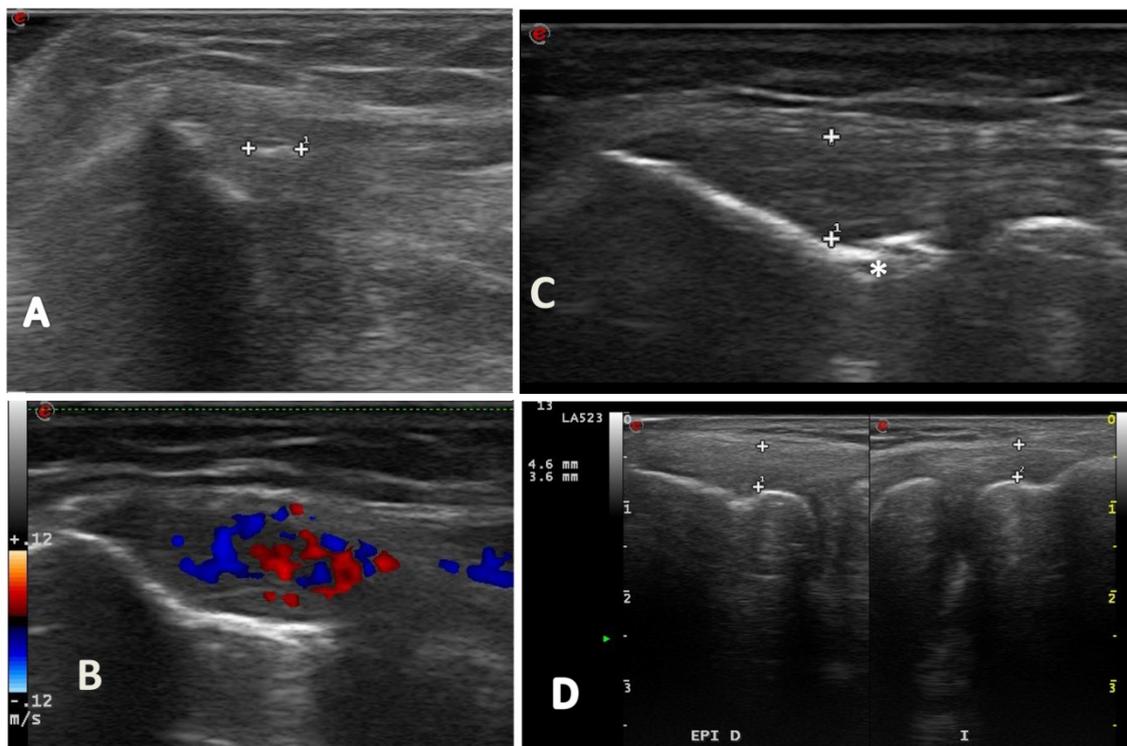


Figura 11. Diagnóstico ecográfico de epicondilitis: A. calcificación intratendinosa B. neovangiogénesis intratendinosa C. *Irregularidad cortical e hipoecogenicidad del tendón (entre cursores) D. engrosamiento respecto a contralateral.

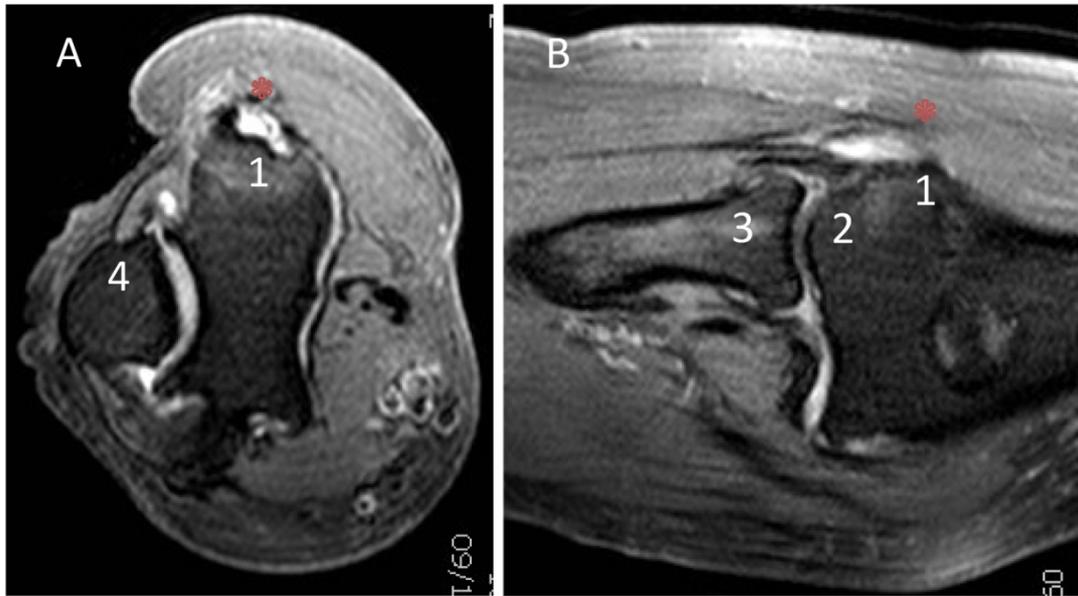


Figura 12. Diagnóstico RM de epicondilitis, consistente en extensa rotura parcial intrasustancia de los extensores (*), en secuencias SPIR axial (A) y coronal (B). 1 epicóndilo, 2 cóndilo humeral, 3 cabeza radial, 4 olécranon.

Recientemente han surgido nuevas técnicas de imagen que tratan de restar subjetividad en la interpretación de los hallazgos tanto ecográficos como de RM, como la valoración de la ecotextura del tendón, cantidad de agua ligada por RM, volumen de la microvasculatura por ecografía Doppler Color [Bashford GR, 2008; Grosse U, 2013; Pingel J, 2013]. Una de estas técnicas es la caracterización tisular por ultrasonidos (UTC), que utiliza la ecografía convencional para semicuantificar la estructura tendinosa [van Schie HT, 2010], de forma que permite establecer 4 categorías de ecotextura que se correlacionen con el grado de homogeneidad estructural, con la proporción relativa de cada tipo de ecotextura respecto al volumen del tendón.

Otras técnicas como la radiografía simple o la artro-TC, también están más indicadas cuando queremos descartar otras etiologías.

ii. Epitrocleitis:

También conocido como codo de golfista o epicondilopatía medial. Es menos común y se caracteriza por dolor en la vertiente interna del codo, donde se insertan los músculos flexores en la epitroclea o epicóndilo medial del húmero. Se presenta habitualmente en determinados deportistas (jugadores de béisbol, golfistas y lanzadores de jabalina) [Maffulli N, 2003] y en trabajadores manuales. Su prevalencia en la población general es del 0,3-0,6% en varones, y 0,3-1% en mujeres, con una incidencia del 0,1%. Frecuentemente se asocia a epicondilitis

lateral. Se suele deber a una sobrecarga de los músculos flexores de muñeca y dedos, y en particular el pronador redondo y el flexor radial del carpo. Hasta en un 50% coexiste con patología del nervio cubital [Gabel GT, 1995]. El examen clínico revelará típicamente un dolor selectivo en vertiente anterior y medial del epicóndilo medial, y se exacerbará con la contracción activa de los flexores de muñeca y dedos, y con la pronación del antebrazo, puesto de manifiesto con los test de la epitrocleitis, la maniobra de Cozen invertida, entre otros. (Ver figura 13).

En los casos en los que hay dudas en el diagnóstico se recurre a técnicas de imagen, la ideal, la ecografía.

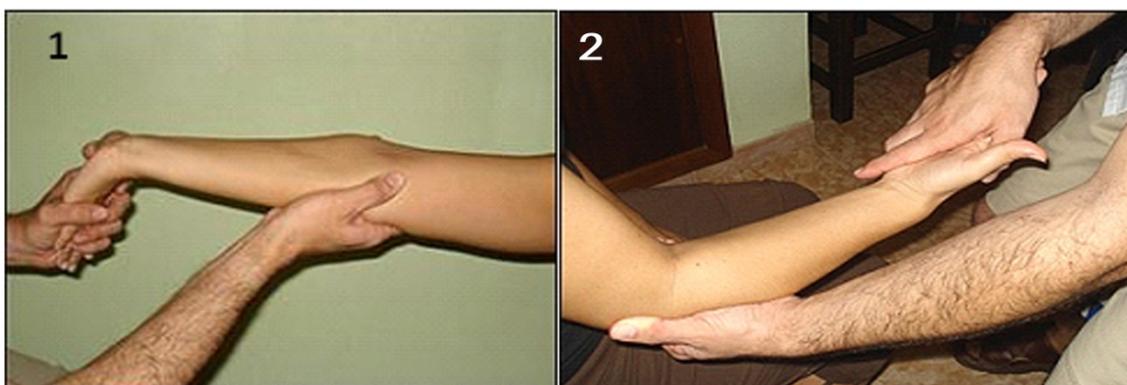


Figura 13. Test clínicos para el diagnóstico de epitrocleitis. 1. Test de la epitrocleitis, 2. Maniobra de Cozen invertida. (www.efisioterapia.net)

Diagnóstico ecográfico: Desde el punto de vista ecográfico en imágenes coronales podremos observar la inserción de los flexores en el epicóndilo medial, con forma de pico de loro, con un recorrido corto desde la unión musculotendinosa a la entesis, prestando atención a su grosor y ecotextura, respectivamente aumentado, e hipoecogénico de forma focal u homogénea en la epitrocleitis. Podremos encontrar calcificaciones intratendinosas, entesofito, y en modo Doppler color será típica la presencia de vasos intratendinosos, imperceptibles en el tendón normal. Recurriremos a la Resonancia Magnética cuando persistan dudas, sobre todo en lo referente a la afectación o no del nervio cubital, el cual en caso de neuritis compresiva, mostrará un incremento de señal en las secuencias T2 y STIR; así como para demostrar presencia o no de lesión ósea asociada, dado que el edema de médula ósea que a veces acompaña a las epitrocleitis, es detectado con mucha sensibilidad en las secuencias STIR de RM. Los hallazgos de tendinopatía de los flexores serán los típicos de engrosamiento e hiperseñal en esas mismas secuencias.

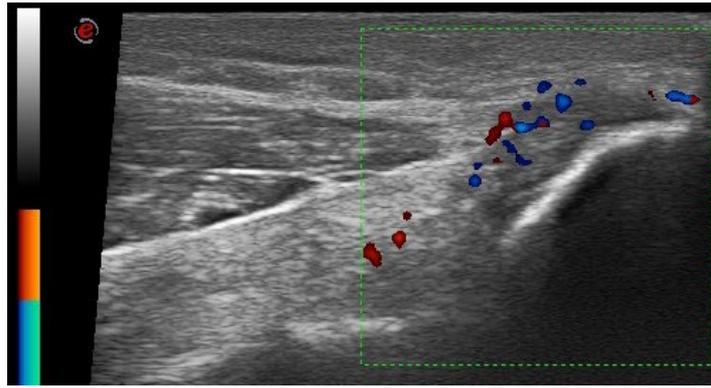


Figura 14. Diagnóstico ecográfico de epitrocleitis: imagen coronal de la inserción de los flexores en epitróclea, con engrosamiento e hipoecogenicidad de los mismos, junto a neovascularización profusa intratendinosa.

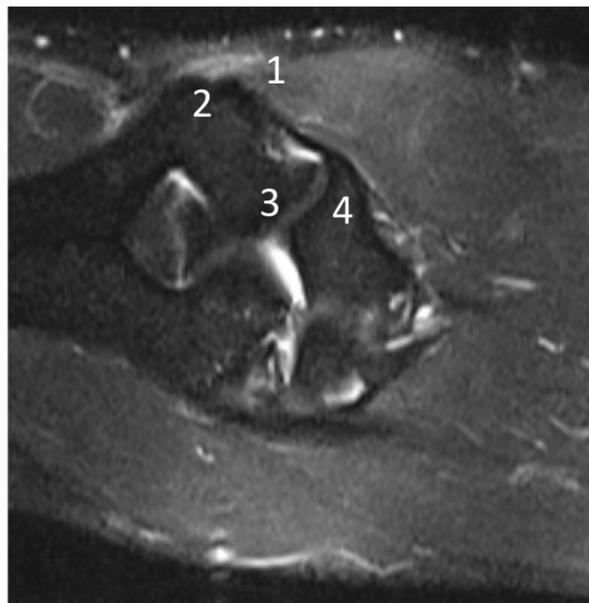


Figura 15. Diagnóstico RM de epitrocleitis. Imagen de RM, secuencia STIR coronal, diagnóstica de entesitis de los flexores. (1: inserción tendinosa de los flexores; 2: epitróclea humeral; 3: tróclea humeral; 4: epífisis cubital).

2) Tendinopatía del manguito rotador:

Describe la afectación de los diferentes tendones del manguito rotador, el más frecuente el del supraespinoso, seguido del infraespinoso y subescapular, y de manera mucho más infrecuente el redondo menor. El tendón del supraespinoso pasa por el arco coracoacromial, entre la cabeza humeral y el ligamento coracoacromial, el acromion y la articulación acromioclavicular. El estrechamiento de este arco, por picos proliferativos asociados a una artropatía degenerativa

acromioclavicular, ó la presencia de una acromion tipo III, ocasionan un atrapamiento con la consecuente fricción reiterativa del tendón, sobre todo en el "área crítica" o vertiente anterior del mismo, que ocasiona tendinopatía ó rotura del mismo a ese nivel. Los desgarros postraumáticos suelen ocurrir en la unión osteotendinosa del tendón del supraespinoso al troquíter, mientras que el microtraumatismo reiterado en deportistas puede ocasionar un síndrome de pinzamiento glenoideo postero-superior que ocasiona roturas de localización más posterior, en la zona de confluencia del supra e infraespinoso [Hodgson R, 2012; Kim HM, 2010]. Recientemente se han visto evidencias de que la mayoría de los desgarros tendinosos acontecen sobre tendones con cambios degenerativos intrínsecos [Vía AG, 2013]. Las roturas de espesor parcial son más frecuentes que las de grosor completo, y las roturas parciales asientan sobre todo en la superficie articular, más que en la bursal o intrasustancia.

ii. Miembro inferior

Las más frecuentes son la tendinopatía glútea, patelar y aquilea.

1) *Tendinopatía glútea:*

Involucra a los tendones del glúteo menor y medio, que se insertan en el trocánter mayor. Ambos tendones pueden estar implicados en el síndrome clínico de la trocanteritis, que puede semejar otras etiologías como la necrosis avascular y la fractura de estrés [Westacott DJ, 2011; Lequesne M, 2008]. Habitualmente se asocia a cambios edematosos o líquido en la bursa trocantérea y de forma más improbable en bursas subglútea menor y media.

2) *Tendinopatía patelar:*

También conocida como rodilla del saltador (*jumper knee*). Se presenta como dolor anterior de rodilla relacionado con la actividad, y afecta principalmente a individuos jóvenes activos. Es prevalente (30-45%) en deportes que requieren salto (vóley, baloncesto). Involucra al tendón rotuliano, pudiéndose ubicar en fibras profundas, mediales o centrales, habitualmente cerca de su inserción patelar. Se asocia a inestabilidad y sobreuso, principalmente a deportista saltadores (baloncesto y voleibol) [Lian OB, 2005]. Aunque la sospecha diagnóstica viene dada por la clínica y exploración, la ecografía y ocasionalmente la RM, confirman el diagnóstico. La terapia física con un programa de ejercicios excéntrico, es la base del tratamiento. La terapia con PRP ha demostrado resultados mixtos. En los casos

rebeldes al tratamiento conservador, la cirugía ha demostrado buenos resultados [Schwartz A, 2015].

3) Tendinopatía aquilea:

El tendón aquileo se origina de la unión del músculo sóleo con los gemelos interno y externo. Es una de las lesiones por sobreuso, más frecuentes en tobillo y pie, viéndose sobre todo en corredores y saltadores. Hay dos tipos en función de la localización anatómica: tendinopatía insercional en la unión osteotendinosa a calcáneo, habitualmente de carácter postraumático, con una frecuencia del 20-25%, y tendinopatía no insercional situada de 2 a 6 cm proximal a la inserción calcánea, más frecuente en lesiones por sobreuso, con una frecuencia del 55-65% [Pearce JP, 2016]. Ocasionalmente se pueden ver formas mixtas [Hong-Yun L, 2016].

E. TRATAMIENTOS CONSERVADORES

A fecha de hoy, no existe un régimen de tratamiento eficaz universalmente reconocido. Existen muchas opciones terapéuticas, conservadoras, con procedimientos mínimamente invasivos, para tendinopatías en estadio 1 y 2. Para aquellos pacientes con rotura tendinosa extensa o que fallan al tratamiento conservador, queda reservada la cirugía, que en el caso de las epicondilopatías está basada principalmente en la liberación o el desbridamiento del tendón extensor corto radial del carpo. Aunque todos ellos tienen como objetivos eliminar el dolor, preservar la movilidad, mejorar la fuerza y resistencia de agarre, procurar la vuelta a una función normal y controlar que no se dé un mayor deterioro clínico [Ahmad Z, 2013]. En función del estadio en el que se encuentre la lesión tendinosa, aplicaremos diferentes tipos de tratamiento.

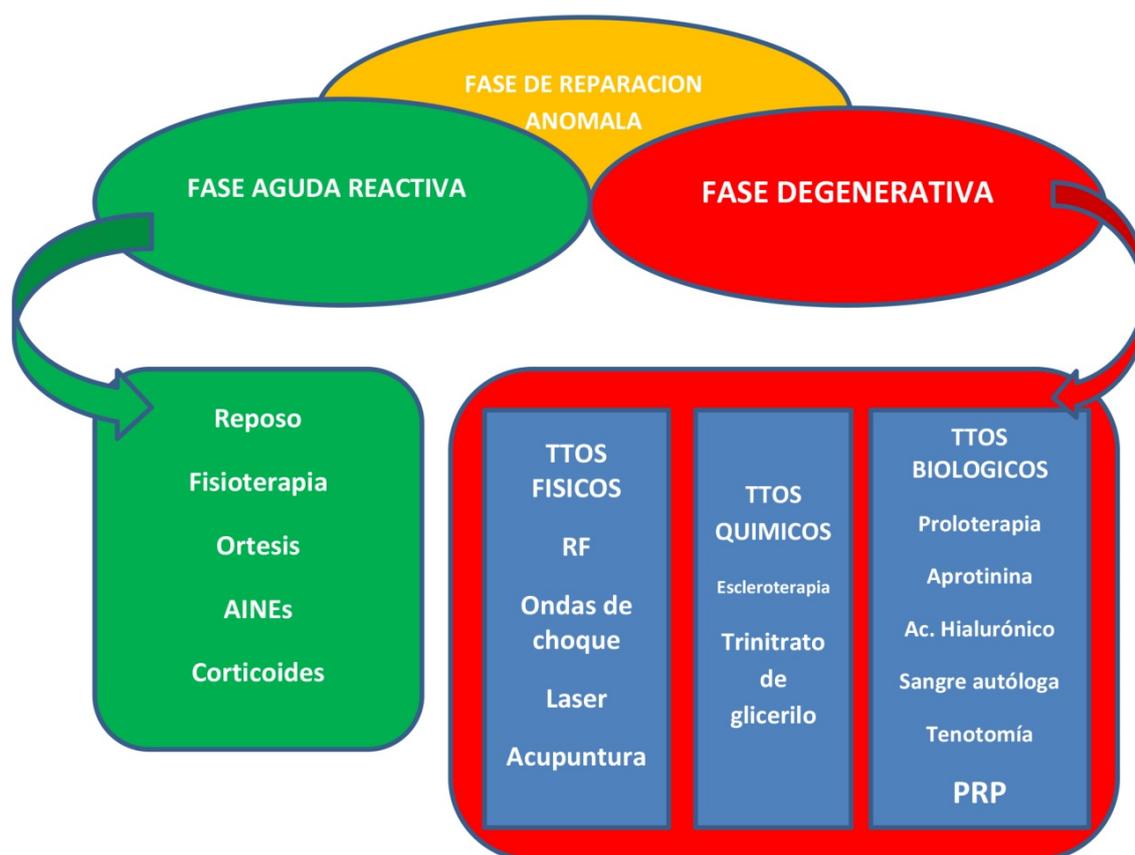


Figura 16. Plan de posibles tratamientos no quirúrgicos según el modelo continuo de progresión de la tendinopatía. En el que, como vemos, básicamente diferirán, dependiendo de si estamos en una etapa aguda ó crónica de la tendinopatía, teniendo en cuenta que en la fase de reparación anómala, los cambios, inicialmente reversibles, pueden pasar con el tiempo a ser irreversible.

i. Fase aguda

En esta fase predominan los fenómenos inflamatorios, por lo que se recurrirá a medidas conservadoras tendentes preferentemente a eliminar el dolor:

1) *Reposo o actividad reducida:*

Modificar o evitar las actividades que desencadenen el dolor.

2) *Fisioterapia*

Algunos estudios han reportado mejores resultados que con el reposo o actividad reducida [Hoogvliet P, 2013]. El principio fundamental es cargar el tendón tan próximo como se pueda a su límite, sin sobrepasarlo. Los ejercicios excéntricos y de carga parcial favorecen la curación, y son los pilares de todos los regímenes de

fisioterapia. Este efecto lo pueden conseguir mediante la activación de respuestas celulares encaminadas a la reposición de la matriz extracelular, contribuyendo con ello a mejorar la arquitectura fibrilar del tendón y a su curación.

3) *Ortesis:*

son muchos los dispositivos externos utilizados en ortopedia y rehabilitación para corregir posiciones anómalas o reducir la carga tensional de tendones dañados, y así mejorar la movilidad y reducir el dolor. Los refuerzos epicondiliares de contrafuerza (abrazaderas), reducen la tensión en los extensores de la muñeca, calzas en el calzado en la tendinopatía aquilea, reducen la tensión del tendón aquileo, el vendaje neuromuscular tipo kinesiotaping, muy en boga en los últimos tiempos, refuerza el tendón afecto, por lo que manteniendo parte de su actividad favorece una mejor curación.

4) *AINEs*

Una pauta de 10 -14 días de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden ser útiles a corto plazo para aliviar el dolor, y de esta manera reanudar lo antes posible la actividad, aunque sea limitada [Pattanittum P, 2013]. Sin embargo su uso es controvertido porque no está claro si evitar esa primera fase inflamatoria de la lesión tendinosa, va a entorpecer el resto del proceso reparativo [Rees JD, 2006]. Además su utilización podría tener un efecto no deseado sobre la degradación de las fibrillas y la pérdida de fuerza tensil a largo plazo. Un estudio multicéntrico, randomizado, a doble ciego, comparando diclofenaco frente a placebo en epicondilitis lateral, mostró una reducción significativa del dolor en tablas de dolor subjetivas, a las 4 semanas del tratamiento, pero sin diferencias en las escalas funcionales o de fuerza prensil. Además el dolor abdominal fue más frecuente en el grupo de tratamiento, por lo que el autor concluye que no hay motivos para la prescripción rutinaria de diclofenaco basada en su perfil riesgo/beneficio [Labelle H, 1997].

5) *Corticoides:*

La infiltración de corticoides mezclados o no con anestésicos locales, es muy común como tratamiento de las tendinopatías rebeldes al tratamiento médico habitual con AINEs. Su fundamento de basa principalmente en la presencia de esa fase inflamatoria inicial ya descrita en la patogénesis de la tendinopatía. Debido a sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, suprimen la expresión génica de genes mediadores de la respuesta inflamatoria, como citoquinas, factores proinflamatorios, receptores de membrana y moléculas de adhesión. Su uso es

controvertido, y a pesar de su popularidad, no se ha justificado mediante ensayos clínicos randomizados su utilización, sus indicaciones específicas y sus efectos a largo plazo. Aunque es común una mejoría inicial (4 semanas), por otro lado puede alterar el proceso normal de curación, al limitar esa fase inflamatoria inicial, necesaria como ya se ha descrito para alcanzar una curación efectiva. Es común la aparición de recidivas recurrentes a largo plazo (6 meses), por lo que la opción de “esperar y ver” o una terapia con AINEs puede tener los mismos resultados [Andre BM, 2008]. Actualmente no existe una preparación de corticoides que haya demostrado ser mejor que otras. Se han publicado como posibles efectos adversos de su administración percutánea, la depigmentación de la piel, la atrofia grasa, la reducción de producción de colágeno, y la elevación transitoria de la glucosa en sangre en pacientes diabéticos. Por otro lado la infiltración intratendinosa inadvertida, puede conllevar rotura iatrogénica del tendón, lo que se puede evitar con la infiltración ecoguiada [Paavola M, 2002; Andre BM, 2008].

ii. Fase degenerativa

Aquellos pacientes que no hayan mejorado con las terapias conservadoras ya descritas, muy probablemente tengan una tendinopatía cuyos mecanismos de reparación han fallado y por tanto no alcanza la curación. Por tanto las terapias que se apliquen en esta fase de la enfermedad tendrán como objetivo favorecer los mecanismos reparadores intrínsecos e incluso aportar células o moléculas extrínsecas que faciliten esa reparación.

1) Intervenciones físicas:

Serán principalmente la radiofrecuencia (RF), las ondas de choque extracorpóreas, el láser, la acupuntura.

i.Tratamiento térmico percutáneo con RF. Se introduce un electrodo de forma percutánea ecoguiada que produce una lesión térmica, que induce una microtenotomía y remueve todo el tejido patológico. Se han publicado buenos resultados [Lin C-L, 2011].

ii.Terapia con ondas de choque extracorpóreas (ECSW): su mecanismo de acción no es del todo conocido. Se aplica sobre la piel suprayacente al tendón afecto, un generador de ondas de sonido de una determinada frecuencia, con la idea de estimular la curación mediante la activación de las células, el aumento de la vascularización y la inhibición de receptores de dolor [Maffulli N, 2010]. No se ha

podido demostrar un mayor beneficio que con otras terapias [Buchbinder R, 2006]. Sin embargo su combinación con otra terapias puede ser beneficiosa, como se ha demostrado para la tendinopatía aquilea, al combinarse con entrenamiento excéntrico [Rompe JD, 2009].

iii.Terapia con láser de bajo nivel: su uso se basa en su propiedad de estimular la producción de colágeno en los tejidos. Un reciente estudio ha demostrado algún beneficio a corto plazo usando una adecuada dosis y longitud de onda [Bjordal JM, 2008].

iv.Electrolisis galvánica guiada por ecografía: es una ablación electroquímica no térmica, con un flujo catódico dirigido a los focos de tendinopatía degenerativa. Este tratamiento produce una disociación del agua, sales y aminoácidos en la matriz extracelular, que crea nuevas moléculas a través de esta inestabilidad iónica, produciendo fibras de colágeno inmaduro que llegan a ser maduras por medio de ejercicios excéntricos (Abat et al., 2018).

v.Acupuntura: ha demostrado buenos resultados a corto plazo [Trinh KV, 2004], sin embargo los resultados a largo plazo son poco claros.

2) Intervenciones químicas:

Incluyen principalmente el tratamiento esclerosante, el trinitrato de glicerilo y la toxina botulínica.

i.Tratamiento esclerosante: se realiza con la inyección de una sustancia química irritante, principalmente el polidocanol. Sus dianas serán la neovascularización y los nervios acompañantes, con lo que consigue una reducción del dolor [Alfredson H, 2005]. Aunque a corto plazo los efectos son positivos, a largo plazo no está claro que lo sean, y podría dificultar su curación definitiva.

ii.Tratamiento con parches de trinitrato de glicerilo: liberan óxido nítrico al tendón patológico, pudiendo jugar un papel en la curación del tendón lesionado, evidenciando in vitro una estimulación de la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno [Yuan J, 2003;]. Algunos estudios han demostrado su potencial curador [Paoloni JA, 2004; Paoloni JA, 2005; Paoloni JA, 2003]. Se han publicado efectos adversos como cefaleas agudas, que pueden llevar a abandonar el tratamiento.

iii.Inyección de toxina botulínica A: actúa disminuyendo el tono muscular, reduciendo la tensión sobre el tendón, lo cual puede contribuir a aliviar el dolor. Se

inyecta en el músculo, aproximadamente 5 cm distal al punto de máximo dolor. Se han publicado buenos resultados a corto plazo [Placzek R, 2007]. Sin embargo todavía no hay consenso sobre su uso, y los efectos pueden estar condicionados por la técnica, el operador y la dosis.

3) *Intervenciones biológicas:*

Sus efectos terapéuticos se manifiestan a medio-largo plazo. El objetivo es doble, por un lado estimular los propios mecanismos intrínsecos de reparación y por otro lado suplementar, con células o moléculas extrínsecas, dicha reparación. Dentro de este grupo de terapias tenemos principalmente la proloterapia, aprotinina, el ácido hialurónico, la sangre autóloga, la **tenotomía** y el **PRP**.

i. Proloterapia: inyectando dextrosa hiperosmolar y morruato sódico intratendinoso, para producir una respuesta inflamatoria local y un incremento en la resistencia del tendón. Los resultados clínicos indican que puede reducir el dolor en reposo y durante actividades de carga del tendón, en pacientes con tendinopatía aquilea crónica [Maxwell NJ, 2007; Ryan M, 2010]. Es más se evidenció una reducción en el tamaño y severidad de las regiones hipocogénicas y las roturas intratendinosas, y mejoría en la neovascularización [Ryan M, 2010]. La inyección de dextrosa ó dextrosa con morruato sódico demostró ser más efectiva que esperar y ver, en el abordaje de la epicondilopatía crónica (Rabago, D, 2013).

ii. Infiltración de grandes volúmenes de suero salino: La inyección de grandes volúmenes de suero salino con anestésico local para evitar el dolor, combinado con corticoides o aprotinina, ha demostrado que puede reducir el dolor y mejorar la función en las tendinopatías aquileas (Chan, 2008 ; Maffulli N, 2013). En un reciente ensayo clínico randomizado a doble ciego, el tratamiento de la tendinopatía aquilea crónica con inyección de grandes volúmenes de suero fisiológico o con inyección de PRP combinada con ejercicios excéntricos, demostró ser más eficaz que la fisioterapia con ejercicios excéntricos por si sola, siendo a corto plazo la inyección de grandes volúmenes, más eficaz (Boesen AP, 2017).

iii. Aprotinina: Es un potente inhibidor de amplio espectro de tripsina, plasmina, kalikreina y múltiples MMPs [Magra M, 2008]. En un estudio de nivel 1, en el que se comparó aprotinina, con corticoides y placebo, la aprotinina tuvo unos buenos-excelentes resultados en el 72%, comparado con el 59% del grupo de corticoides y 28% del grupo placebo []. En 430 pacientes tratados con aprotinina hubo un riesgo elevado de efectos adversos, entre los que se incluían anafilaxia y encefalopatía espongiiforme bovina [Orchard J, 2008]. Los efectos alérgicos se pueden reducir,

minimizando el número de inyecciones y recomendando un intervalo de al menos 6 semanas entre inyecciones.

iv. Infiltraciones de ácido hialurónico: el ácido hialurónico es un polisacárido con un alto peso molecular (entre 100 kDa y 10 MDa), principalmente encontrado en la matriz extracelular, donde juega diferentes papeles en diferentes lugares del organismo [Necas J, 2008]. En las tendinopatía existe una reducción en el deslizamiento del tendón. La aplicación de ácido hialurónico puede reducir esa resistencia [Sun YL, 2004; Taguchi M, 2009]. Este efecto parece conseguirlo inhibiendo la proliferación de fibroblastos y con ello reduciendo la concentración de colágeno tipo III, lo que redundaría en una reducción de las adhesiones del tendón en la zona de curación [Al-Qattan M, 2006]. Por otro lado parece tener un efecto antiinflamatorio, reduciendo la expresión de factores proinflamatorios. También reduce la fragmentación de ácido hialurónico endógeno y estimula su síntesis [Liang JI, 2014]. Además se ha demostrado que mejora la viabilidad y proliferación celular [Osti L, 2015].

v. Inyecciones de sangre autóloga: se postula que funciona mediante el estímulo de una respuesta inflamatoria que trae consigo los nutrientes necesarios para promover la curación. Se han publicado resultados a corto plazo buenos [Creaney L, 2011]. Sin embargo no se ha visto beneficio a largo plazo, por lo que su uso solo se recomienda para aquellos casos recalcitrantes en que otras modalidades de tratamiento han fracasado.

vi. Tenotomía: La tenotomía con aguja es considerada una terapia regenerativa, porque conlleva un microtrauma que induce una respuesta curativa a través de un patrón de expresión génica temprana (factores de transcripción), similar al de la sobrecarga mecánica, y de esta manera mejorar la estructura y fuerza del tendón (Hammerman M, 1985). Consiste en la realización de una serie de punciones intratendinosas, ecoguiadas, con una aguja gruesa, con el objeto de crear microlesiones agudas en la zona dañada del tendón, que pongan de nuevo en marcha los mecanismos de reparación endógenos, y así romper el círculo vicioso de la curación fallida (Jacobson JA, 2016; Mattie R, 2017). La tenotomía puede realizarse sin infiltrar simultáneamente ningún producto (tenotomía seca), infiltrando anestésico local (tenotomía húmeda) o infiltrando PRP. El objeto es introducir por un lado un volumen de sustancia que modifique espacialmente el medio en el nicho de la lesión, el anestésico local que además alivie el dolor derivado del procedimiento, y el PRP para potenciar y modular los diferentes procesos implicados en la reparación, consiguiendo efectos sinérgicos (Andía I,

2017). Una reciente revisión sistemática (Mattie R, 2017), dirigida a evaluar la eficacia de la tenotomía percutánea en las tendinopatías del codo identificó solo 6 estudios (4 retrospectivos y 2 prospectivos). Se utilizaron inyecciones con corticoides con la tenotomía en 3 de los 6 estudios. Solo uno incluyó epicondilopatías lateral y medial. Aunque el grado de evidencia es bajo, los datos actuales avalan la tenotomía húmeda como alternativa a la liberación quirúrgica del tendón.

Lo ideal es realizarla de manera ecoguiada, para incidir en las áreas más dañadas, que aparecerán hipoecogénicas e hipervascularizadas en modo Doppler Color. Se practica con el paciente en decúbito supino, con el codo flexionado 120º y el antebrazo en pronación, en el caso de la epicondilopatía lateral, y en supinación en el caso de la epicondilopatía medial. Utilizamos guía ecográfica. Se sigue un procedimiento estéril, similar a cualquier otro procedimiento intervencionista musculoesquelético. Se infiltra el tejido graso subcutáneo suprayacente al epicóndilo, de manera tangencial al plano del epicóndilo, de distal a proximal, con 2 ml de lidocaina con una aguja hipodérmica de 20 gauges. A continuación, en los casos de tenotomía húmeda, sin retirar la aguja, se retira la jeringa de lidocaina y se conecta la del tratamiento (PRP o lidocaina), procediendo a insertar la aguja dentro del tendón, de forma paralela a su eje largo, de distal a proximal. El tendón es repetidamente fenestrado (de 15 a 25 veces), redirigiendo la aguja en diferentes direcciones, con especial énfasis en los focos hipoecogénicos más vascularizados, hasta percibir un reblandecimiento del tejido. Además de fenestrar el tendón, se actúa con la punta de la aguja sobre la entesis, erosionando el periostio. Simultáneamente, en los casos de tenotomía húmeda, se infiltra el inyectable en los focos hipoecogénicos y áreas adyacentes. Se puede repetir el procedimiento. Tras el tratamiento a los pacientes se les recomienda reposo las siguientes 48 h y evitar levantar pesos.

vii.PRP

F. PRP:

El fundamento de las terapias con plasma rico en plaquetas (PRP), se basa en la liberación de estimulantes de la regeneración tisular local [Andia I, 2010]. Entre los mecanismos de acción propuestos, destacan la activación de la respuesta inmune innata y la estimulación del anabolismo tisular. Sin embargo no se tiene la certeza de qué células o procesos biológicos estamos atacando en cada etapa del

proceso patológico. Realmente si examinamos los componentes del PRP, encontramos un auténtico puzzle de componentes, con efectos biológicos paradójicos, que podrían explicar la ausencia de beneficio del PRP en algunas situaciones [Andía I, 2013]. En los últimos 2 años se han realizado numerosos ensayos clínicos relacionados con la utilización del PRP en el manejo de las tendinopatías.

De acuerdo con la hipótesis de la curación fallida, el tratamiento ideal de la tendinopatía debe modificar la respuesta proinflamatoria y promover la resolución activamente, procurando una sólida y eficaz reparación de la matriz. El PRP puede modular la inflamación y curación a través de diferentes modelos de acción. Primero, las plaquetas activadas pueden establecer interacciones directas con las células inmunes, leucocitos y macrófagos. Segundo, sobre la activación de la cascada de la coagulación, el PRP libera una larga lista de ligandos extracelulares (secretoma), que regulan múltiples funciones celulares, incluida inflamación, proliferación, diferenciación, apoptosis y anabolismo de la matriz. Por último, indirectamente, el PRP puede modificar el estado biológico del tejido patológico ocupando el espacio físico, y de esta manera alterar el perfil de citoquinas y modificar señales de inflamación o del catabolismo de la MEC.

De acuerdo a estos tres mecanismos de acción, es importante donde se dé la liberación espacial de estos productos, y su consiguiente interrelación con los diferentes tipos celulares, según esté en el propio tendón avascular, en la entesis o en las estructuras vascularizadas peritendinosas, que incluyen el endotenón, paratenón, la vaina tendinosa o la bursa. En este sentido es primordial su infiltración ecoguiada.

i. Historia

Los primeros preparados de plasma rico en plaquetas (PRP) se hicieron los años 60 en banco de sangre, donde se obtuvieron los primeros concentrados de plaquetas mediante centrifugación de la sangre, y se hicieron rutinarios en los 70. En los 80 comienza el desarrollo de la medicina regenerativa, con el objetivo de la rápida traslación de resultados de investigación, a la práctica clínica, y se comenzó a plantear la utilización de los recursos autólogos del propio paciente, y concretamente, las plaquetas, como vehículo del pool de factores moleculares que presentan en su interior. Inicialmente se evidenció, que las plaquetas al degranularse liberaban un compendio de factores que estimulaban la cicatrización e iniciaban el proceso de curación del tejido en las úlceras cutáneas. En los 90 se

introdujo su uso en Cirugía Maxilofacial, aprovechando las propiedades adhesivas de la fibrina autóloga durante la cirugía ósea. Se constató la potenciación de la formación de hueso y sus efectos antiinflamatorios [Whitman DH, 1997; Marx RE, Carlson ER, 1998; Anitua E, 1999].

En los años 2000, el PRP se utilizó para tratar lesiones de rodilla en cirugía artroscópica [Sanchez M, 2003], y posteriormente se amplió al tratamiento de los tendones [Sanchez M, 2007], artrosis de rodilla [Sanchez M, 2008], caderas [Sanchez M, 2012] y condropatías [Kon E, 2010]. En los últimos años se ha extendido su estudio a aplicaciones en dermatología estética, a problemas relacionados con el cabello, tratamiento de cicatrices e incluso como tratamiento rejuvenecedor [Leo MS, 2015]. También se está estudiando su aplicación en la reparación de nervio periférico, con resultados prometedores in vivo [Yu W, 2011, Andía I, 2015].

ii. Biología de los PRPs

Las plaquetas son células sin núcleo, presentes en el torrente sanguíneo, de tamaño variable y con una densidad menor que el resto de células sanguíneas. Presenta un diámetro de aproximadamente $2\ \mu\text{m}$ (menor que un leucocito, que es de $20\ \mu\text{m}$). Sus precursores en la médula ósea, son los megacariocitos, los cuales poseen unos pseudópodos, cuya fragmentación origina lo que se conoce como proplaquetas, que más tarde se fragmentarán en plaquetas individuales, liberándose al torrente sanguíneo [Hunt P, 1995] (**Figura 17**).

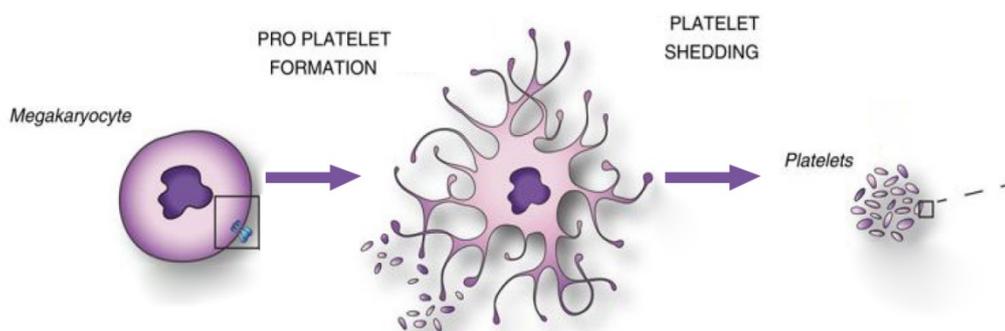


Figura 17. Proceso de génesis de las plaquetas. (Josefsson EC, et al. 2014)

Su vida media en la circulación es de 7-10 días, siendo eliminadas del torrente sanguíneo, y remplazadas por plaquetas más jóvenes, con mejores capacidades funcionales.

1) *Secretoma plaquetario*

Hasta el momento se han identificado más de 300 moléculas en lo que se ha dado en llamar secretoma plaquetario. Estas moléculas pueden ser clasificadas acorde a su fuente granular y a su función propuesta. Las plaquetas están llenas de gránulos de secreción. Existen tres tipos de gránulos: gránulos α , los más abundantes, gránulos densos y los lisosomas [Heijnen H, 2015] (**Figura 18**).

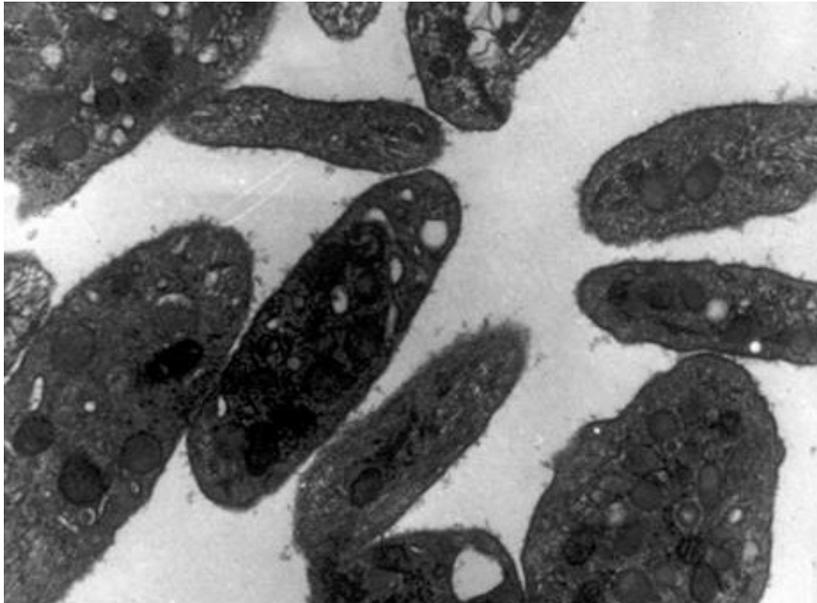


Figura 18. Plaquetas circulantes en sangre, vistas por microscopía de transmisión.

Los gránulos densos contienen principalmente moléculas pequeñas e iones, como el ADP, ATP, pirofosfatos y polifosfatos, serotonina, histamina, adrenalina, Ca^{2+} y tromboxano A₂, y presentan moléculas de membrana como CD63, y LAMP-1/2. Todos ellos, críticos para la activación plaquetaria, jugando un papel fundamental en la hemostasia tisular. Hay de tres a ocho por plaqueta.

Los lisosomas liberan un buen número de arilsulfatasas, ácido proteasas, glicosidasas y fosfatasas, y también presenta moléculas de superficie. Cumplirán labores de limpieza de los restos fagocíticos y citosólicos. En el espacio extracelular pueden apoyar la escisión de receptores, la fibrinólisis y la remodelación de la vascularización.

Los gránulos α contienen proteínas con un amplio abanico de funciones, y que pueden ser subdivididas en varias categorías funcionales [Anitua E, 2004]. Son los orgánulos secretorios más abundantes en la plaqueta (50-80 por plaqueta). Contienen múltiples proteínas adhesivas, muy importantes en la homeostasis tisular primaria, para la formación de un coágulo estable, como el factor de Von

Willebrand (VWF), fibrinógeno, la fibronectina, la vitronectina y la trombospondina [Heijnen H, 2015]. También contienen un buen número de mediadores solubles con funciones en la coagulación, reparación tisular, en la inflamación y en la angiogénesis. Incluyen el factor plaquetario 4 (PF4), interleucina-8 (IL-8), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factor de crecimiento endotelial (VEGF) [Maynard DM, 2007]. Las quimiocinas más abundantes son el factor plaquetario 4 (PF-4) y el RANTES (CCL5), que inducen la quimiotaxis de diversos tipos celulares. El PF-4, la CXCL7 y la IL-8 modulan la inflamación mediante el reclutamiento de neutrófilos.

La secreción de estas proteínas está regulada por un complejo mecanismo, que incluye el complejo SNARE (soluble NSF attachment protein receptor) y sus reguladores, que median la translocación de los gránulos y los eventos de membrana requeridos para la secreción. El contenido plaquetario está determinado durante la síntesis de los megacariocitos en la médula ósea y por endocitosis mediada por receptores de membrana, desde el microambiente plasmático, y aún no puede manipularse ex vivo.

Para que se produzca la liberación del contenido de los distintos gránulos plaquetarios, se debe producir la activación plaquetaria, en la que las plaquetas se rompen y vierten su contenido al espacio extracelular.

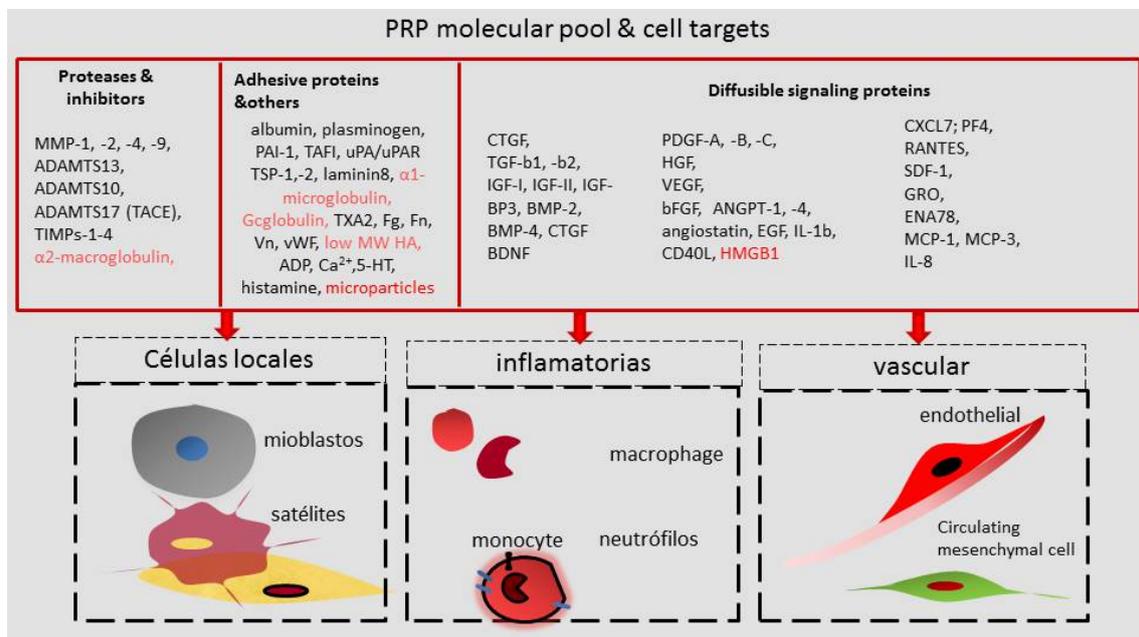


Figura 19. Componentes del PRP

Proteínas señalizadoras (que incluyen factores de crecimiento, quimiocinas y otras citoquinas), proteínas adhesivas y proteasas, junto con pequeñas moléculas e iones, que son segregados por las plaquetas. Abreviaturas: PRP, plasma rico en plaquetas; MMPs, metaloproteinasas; ADAMTS, metaloproteinasas desintegrin-like con trazas de trombospondina; TIMPs, inhibidor tisular de la metaloproteinasas; PAI, activador del inhibidor del plasminógeno; TAFI, inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina, uPA/uPAR, activador del plasminógeno tipo urokinasa, y su receptor; TSP, trombospondinas; TXA₂, tromboxano A₂; Fg, fibrinógeno; Fn, fibronectina; Vn, vitronectina; vWF, factor de von Willebrand; low MW HA, heparina de bajo peso molecular; ADP, adenosín difosfato; Ca²⁺, calcio; 5-HT, serotonina; CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo; TGF- β , factor β de crecimiento transformante; IGF, factor de crecimiento insulín-like; BMP, proteína morfogenética del hueso, BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro, PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; HGF, factor de crecimiento hepatocitario; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular; bFGF, factor de crecimiento de los fibroblastos; ANGPT, angiopoyetina; EGF, factor de crecimiento epidérmico; IL-1/8, interleucina 1/8; HMGB, (del inglés, high mobility group box 1), proteína conocida como señal de daño liberada como consecuencia de la muerte celular y crucial en la respuesta inflamatoria al daño tisular; CXCL7, quimiocina activadora de neutrófilos NAP-2; PF4, factor plaquetario 4; RANTES, regulated on activation normal T-cell expressed and secreted; SDF-1, factor 1 derivado de células estromales; GRO, Oncogén Relacionado a Crecimiento; ENA 78, epitelial neutrophil-activating protein78; MCP-1/3, proteína 1/3 quimiotáctica del monocito (Andia I, 2018).

2) Función plaquetaria: activación de la coagulación y la hemostasia

Además de la hemostasia y formación de coágulos, las plaquetas participan en otras muchas funciones, como la inflamación, la respuesta inmune, la angiogénesis y el anabolismo, mediante la liberación de moléculas mediadoras que producen efectos en distintos tipos celulares [Jennings LK, 2009; Gawaz M, 2005].

i. Hemostasia: Cuando se produce un sangrado, por lesión vascular, las plaquetas se activan, liberan su contenido y forman un coágulo que bloquea la salida de sangre. Esto se produce por distintos mecanismos. La liberación de estas moléculas sigue un ritmo temporal, de modo que unas serán de liberación rápida, como las moléculas de adhesión, que permiten la formación del coágulo, al facilitar la unión de las plaquetas entre ellas y a la matriz de fibrina y colágeno. Y otras de liberación lenta, como las moléculas implicadas en el reclutamiento de células inflamatorias o en la angiogénesis [Heijnen H, 2015].

La activación de las plaquetas conlleva una alteración en su morfología, aumentan su adhesión al tejido, favoreciendo con ello la agregación de muchas plaquetas para formar un coágulo. El primer paso en la hemostasia primaria es la adhesión de las plaquetas a la matriz extracelular, para formar una capa de plaquetas activadas. La adhesión está mediada por la interacción entre el complejo receptor de la glicoproteína (GP) Ib/V/IX, que se encuentra en la superficie plaquetaria, y el VWF, además de la interacción entre GPIV y GPIa, y el colágeno expuesto en los lugares de lesión vascular. En condiciones normales el VWF soluble no interacciona con el GP Ib/V/IX, pero cuando se inmoviliza en el colágeno expuesto, se convierte en un adhesivo muy potente.

En condiciones fisiológicas, la activación plaquetaria depende de factores pro-trombóticos tisulares locales y de los mediadores plaquetarios segregados, a través de diferentes vías moleculares, siendo su acción acumulativa, produciendo un feedback, por el que los propios mecanismos de activación producen más mediadores, que de esta manera amplifican esta activación. Los mediadores más importantes de esta activación son el colágeno, el ADP, el tromboxano A₂, la epinefrina, la serotonina, el calcio y, el más potente, la trombina, que activa las plaquetas cuando está presente en muy bajas concentraciones. La acción de estos mediadores hace que las plaquetas, cambien de forma, que expresen moléculas pro-inflamatorias como la p-selectina y el ligando soluble CD40L, que incrementen su actividad pro-coagulante y la conversión de GPIIb/IIIa en su forma activa, lo que permite la agregación plaquetaria (Figura 20).

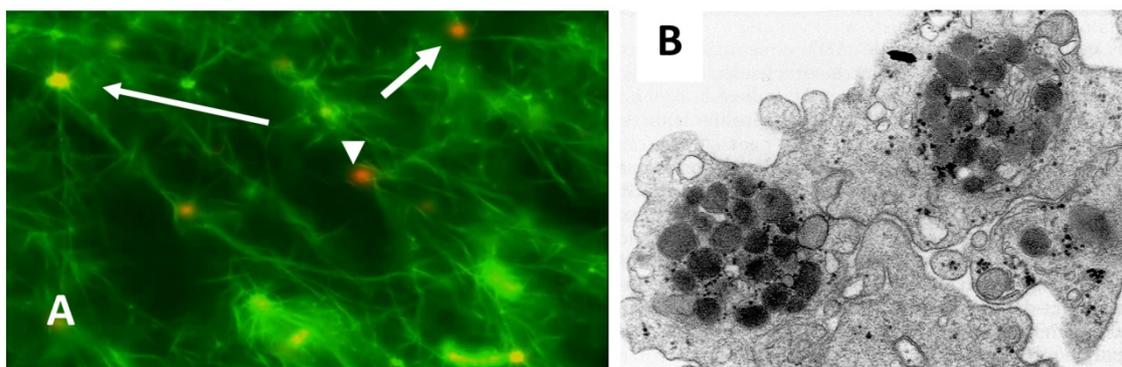


Figura 20. Agregación plaquetar. A. Microscopía óptica. B. Microscopía electrónica de transmisión.

La acumulación local de estos agonistas, produce el reclutamiento de plaquetas circulantes que se acumulan en un coágulo sanguíneo oclusivo, en que encontramos plaquetas, linfocitos, eritrocitos y una red de fibrina. Esta red de fibrina se genera a partir del fibrinógeno sanguíneo mediante la trombina, generada a su vez del factor tisular (TF). El receptor plaquetario principal responsable de la agregación plaquetaria es el GPIIb/IIIa. Cuando se activa, promueve la adhesión, la agregación y la difusión plaquetaria en la matriz extracelular del vaso sanguíneo, que se encuentra expuesta, además de la formación y la estabilización del coágulo [Jennings LK, 2009]. La activación plaquetaria y el reclutamiento también pueden estar mediados por mecanismos de naturaleza física, como la agitación, la alta temperatura y el flujo elevado en capilares.

Las plaquetas interactúan con el endotelio dañado, lo que las activa, y ocasiona la adhesión plaquetaria. Este es un proceso que tiene varios pasos y es similar al proceso de adhesión de las plaquetas a la matriz. Las plaquetas activadas presentan el mencionado CD40L y liberan IL-1 β , que promueven la inflamación del endotelio mediante la inducción a las células endoteliales a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), de moléculas de adhesión, de quimiocinas y de factor tisular (TF). Además la interacción del receptor CD40 de las células endoteliales y el CD40L plaquetario produce liberación de IL-8 y MCP-1, que participan en el reclutamiento de neutrófilos y monocitos (quimiotaxis). Esta interacción CD40-CD40L también provoca el aumento de la expresión de distintas moléculas de adhesión (E-selectina, molécula 1 de adhesión a célula vascular (VCAM-1) y molécula de adhesión intracelular (ICAM-1)), que median la adhesión de monocitos, linfocitos y neutrófilos al endotelio. Además las plaquetas liberan TF a las células endoteliales en un mecanismo CD-40 dependiente, promoviendo la formación del coágulo o trombosis. Esa interacción CD40-CD40L también produce una liberación de matriz metaloproteinasas (MMP-2 y MMP-9) que promueven la degradación de la matriz extracelular y la posterior remodelación del tejido inflamado. A su vez, esa interacción también produce la maduración de las células dendríticas, el cambio de isotipo de las células B y el aumento de la activación de las células T CD8+.

ii. Moduladores de la respuesta inmune: las plaquetas secretan mediadores solubles que incluyen factores de crecimiento, quimiocinas, citoquinas y factores de coagulación. Las quimiocinas atraen a células del sistema inmune, como el ligando de quimiocinas 7 (CXCL7), RANTES (CCL5), IL-1 β , MCP-1 e IL-8. Además secretan factores de crecimiento que median la respuesta inmune como HGF y TGF- β 1. La secreción de

RANTES y PF-4, que forman heterodímeros, aumenta el arresto de monocitos e induce la expresión de citoquinas y quimiocinas en leucocitos. El PF-4 tiene un efecto angiostático e inhibe la proliferación de células endoteliales. Además la secreción de IL-1 β provoca la secreción de MCP-1 por parte de células endoteliales e induce la expresión de moléculas de adhesión ICAM1 y $\alpha_v\beta_3$. Todos estos eventos producen la infiltración de células inflamatorias en el lugar de la lesión.

iii. Angiogénesis: Las plaquetas también liberan factores pro y anti-angiogénicos presentes en los gránulos intracelulares. Dichos factores incluyen al VEGF, TGF- β 1, bFGF, PDGF, EGF, IL-8, angiopoyetina, CXCL-12, MMP-1,2 y 9, endostatinas, fibronectina PF4, TSP-1 y α 2-macroglobulina. El balance y la concentración de dichas moléculas determinarán si se produce la activación o inhibición de la angiogénesis.

iv. Anabolismo: Las plaquetas secretan factores que promueven la curación y el anabolismo de tejidos como el PDGF, el BDNF, TGF- β 1 y el IGF.

En resumen, la función de las plaquetas no se limita a la hemostasia, sino que como hemos visto también se involucra en otras funciones, que pueden estar en íntima relación con la curación de los tejidos, y es esto lo que llevó a desarrollar los plasmas ricos en plaquetas (PRPs), cuyos factores biológicamente activos potenciarán la curación.

iii. Obtención y formulación del plasma rico en plaquetas

Las terapias con PRP, persiguen por un lado reducir la presencia de glóbulos rojos (95% en volumen) y por otro aumentar la concentración de plaquetas en el propio nicho de la lesión, de manera que concentraciones suprafisiológicas de proteínas plasmáticas y de plaquetas, acelerarán los procesos de reparación tisular mediante mecanismos directos, liberando proteínas, desde la matriz de fibrina, de forma controlada a lo largo del tiempo, en función de las necesidades del tejido en fase de reparación; y mediante mecanismos indirectos, por ejemplo atrayendo a células inmunes mediante quimiotaxis, o induciendo la síntesis de más proteínas por parte de las células locales. El conocimiento tanto de las terapias con PRP, como de los mecanismos de reparación tisular, es fundamental para poder trasladarlo a la práctica clínica y mejorar con ello las terapias biológicas.

La aplicación clínica del PRP ha precedido a la investigación básica, debido a su facilidad de obtención, bioseguridad por su origen autólogo y al ventajoso balance beneficio/riesgo, de manera que se han utilizado sin tener claro los

mecanismos biológicos que se podían estar influenciando. En este sentido se están realizando números ensayos clínicos en diversos campos para probar la eficacia en diversas patologías, sin todavía conocer su efecto preciso en los mecanismos involucrados en ellas.

Método de obtención: La principal fuente para la preparación de PRPs es la sangre periférica, que tiene una media de 200.000 plaq/ μ L. En condiciones de asepsia, se extrae sangre de una vena periférica del paciente, con o sin anticoagulantes, y el plasma se prepara mediante centrifugación o filtración. El volumen de sangre extraída varía según las necesidades clínicas, entre 10 y 100 mL. Básicamente el método de preparación determinará la composición del PRP y concentración de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en un determinado volumen de plasma. Las terapias de PRP requieren una manipulación mínima, por lo que, en general, las condiciones reguladoras son fáciles de cumplir, lo que explica su amplio uso clínico y el éxito de los kits comerciales. Hay tres métodos principales de preparación de PRP: 1) doble centrifugado utilizando máquinas automáticas y kits comerciales, 2) el método de centrifugación simple con centrífugas convencionales de laboratorio seguidas de una preparación manual del PRP, y 3) filtración selectiva de la sangre utilizando tecnología disponible para este fin.

La centrifugación simple, habitualmente utilizada en los laboratorios de investigación, produce un PRP con una concentración 1-3 veces el número de plaquetas en sangre periférica, y el doble centrifugado produce un PRP con una concentración de plaquetas 4-8 veces superior a la sangre periférica. Este último, frecuentemente concentra leucocitos además de plaquetas. En el 2009, Dohan [DohanEhrenfest DM, 2014] planteó la nomenclatura actualmente utilizada y propuso una clasificación para los PRPs: PRP puro y plasma rico en plaquetas y leucocitos (L-PRP). Si se consideran la arquitectura de la fibrina y el número de plaquetas se diferencian más subtipos de PRP.

Los sistemas comerciales producen PRPs con distintas concentraciones de plaquetas y leucocitos. En la siguiente tabla se resumen los principales sistemas disponibles y sus características.

Tabla III. Sistemas comerciales disponibles para la preparación de PRPs con distintas formulaciones

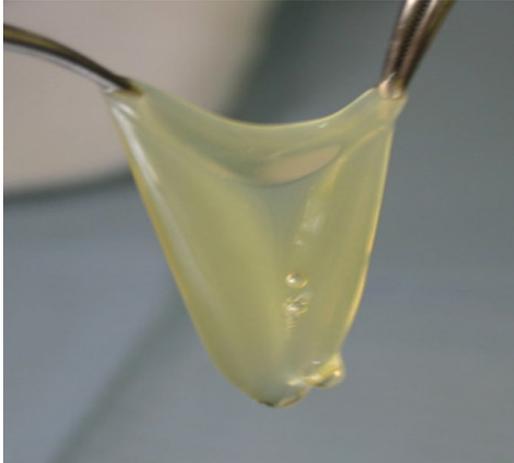
Nombre	Tecnología empleada	Tiempo total de procesamiento	Enriquecimiento de plaquetas	Recuperación % plaquetas
Biomet GPS™	Floating Buoy	27 min	3.2x	70%
Cell Saber Based systems	Standard Centrifugation	20 min	4-6x	75%
Sorin Angel	Computer Aided System	25 min	4.3x	76%
AutoloGel System	Standard Centrifugation	1-2 min	1x	78%
GenesisCS	Direct Siphonig	16 min	10+/-3(4mL)	68+/-17.1*
Harvest ^R SmartPrep2 BMAC™	Floating Shelf	16 min	4.0x	72.0+/-10
Depuy Symphony II	Floating Shelf	16 min	4.0x	72.0+/-10
Arteriocyte Medical Magellan™	Computer Aided System	17 min	5.1x	70%
Secquire	Direct Aspiration	20 min	1.6x	31+/-15

Frente a estos sistemas comerciales automáticos, resulta más económico su preparación en bancos de sangre a partir de un volumen de sangre mayor, utilizando procedimientos estandarizados. Se mide su calidad y se congela en alícuotas para ser utilizado en procedimientos posteriores.

Durante la extracción de sangre, la mayoría de los protocolos utilizan anticoagulantes para evitar la coagulación de la sangre. La mayoría de los kits usan solución dextrosa-citrato (ACDA) o citrato sódico para quelar los iones calcio y así evitar la transformación de protrombina en trombina y su acción sobre el fibrinógeno plasmático. Dado que el ACDA y el citrato modifican el pH de la sangre volviéndola un poco ácida, algunos protocolos comerciales (GPS) estabilizan el pH mediante la adición de un buffer. Anticoagulantes como heparina y EDTA se suelen evitar, pues modifican la membrana plaquetaria. Como alternativa hay sistemas que extraen la sangre sin anticoagulante, obteniendo un PRP con un pH fisiológico, aunque con la desventaja de que la fibrina se forma durante el centrifugado, por lo que no es inyectable.

En las terapias con PRP, puede ser interesante inducir la activación plaquetar, para provocar la secreción de los gránulos α , que ocasionará la rotura de fibrinógeno para generar monómeros de fibrina. La activación se puede inducir de varias formas: mediante la adición de Ca^{2+} (normalmente cloruro cálcico) o

Ca²⁺/trombina. Como alternativa, la coagulación se puede inducir de forma fisiológica cuando el PRP es inyectado y entra en contacto con los factores tisulares.



Con todo ello, se genera un “scaffold” (andamio) tridimensional y biocompatible, que libera progresivamente múltiples citoquinas, factores de crecimiento y otras proteínas al lugar donde se aplica, lo que acelera la curación y la reparación tisular [Anitua E, 2006](**Figura 21**).

Figura 21. Gel de fibrina por PRP.

iv. Interacción del PRP en las distintas fases de la reparación tisular

El PRP proporciona una oportunidad única para influir sobre el curso de la tendinopatía. Puede modular la inflamación y angiogénesis, y activar la quimiotaxis y proliferación de las células progenitoras. Además, las moléculas anabólicas presentes en el PRP incrementan la síntesis de colágeno y otras proteínas implicadas en la construcción de la MEC. Basándonos en la definición de PRP como término MeSH (introducido en Pubmed en 2007), los responsables de las funciones beneficiosas de las terapias con PRP son los factores de crecimiento, como el PDGF, TGF, FGF, el factores de crecimiento endotelial (EGF), el factor de crecimiento hepatocitario (HGF), el factor de crecimiento del tejido conectivo, y el VEGF, entre otros. Sin embargo, recientes análisis proteómicos han identificado más de 300 proteínas en los gránulos α [Maynard DM, 2010]. Además, el papel crucial de proteínas plasmáticas específicas en la inflamación, como la α 2-macroglobulina, no se conoce. Por eso, debemos reconsiderar las terapias con PRP y analizar el papel de otras moléculas diferentes de los factores de crecimiento.

En las lesiones tendinosas, las moléculas de PRP actúan no solo sobre los tenocitos localizados dentro de la rígida MEC fibrilar, sino también sobre los fibroblastos tendinosos, que abundan en el endotenón. Estas células pueden ser más proclives a migrar y cumplir actividades reparadoras, porque les rodea una MEC más ligera. Actualmente no poseemos marcadores celulares específicos para las diferentes células tendinosas.

Como ejemplos ilustrativos de moléculas de PRP diferentes de los factores de crecimiento, pero involucradas en mecanismos biológicos cruciales modulados

por PRP, citaremos moléculas raramente mencionadas en estudios de PRP, como la quimiocina (C-X-C motif) ligando (CXCL)-7 y el factor 4 plaquetario (PF-4 o CXCL-4) en la respuesta inmune innata [Flad HD, 2010], la trombospondina-1(TSP-1) en la angiogénesis, y el activador del plasminógeno de la urokinasa (uPA) en la migración celular [Andía I, 2012]. Describiremos como interactúa el PRP, en las diferentes fases del proceso reparativo.

1) Inflamación

Inflamación es un término general que engloba las consecuencias funcionales de las respuestas inmunes innatas. Puede originarse a partir de las microlesiones tendinosas, y el sistema inmune innato regula el proceso. Las plaquetas modulan ampliamente la inflamación, por su habilidad para secretar altos niveles de quimiocinas (subgrupo de pequeñas citoquinas circulantes), que se necesitan para controlar la extravasación de células inmunes innatas y su infiltración en el tejido dañado. Soporta esta hipótesis, la demostración de que la inhibición de la activación plaquetaria mediante glicoproteína antiplaquetaria Ib, reduce la entrada de leucocitos polimorfonucleares alrededor de un 50%. Las plaquetas son consideradas la mayor fuente de β -tromboglobulina (CXCL-7) o péptido-2activador de neutrófilos (NAP-2), que son quimiotácticas y una fuerte activadora de la migración de los neutrófilos. En realidad, las plaquetas liberan 2 precursores de CXCL-7(es decir proteína básica plaquetaria) y péptido III activador del tejido conectivo, pero el proceso proteolítico de los neutrófilos es esencial para hacer el CXCL-7 quimiotácticamente activo. Además el L-PRP fibrina, atrae a más neutrófilos del torrente sanguíneo, que el PRP fibrina solo. Este hecho, aunque precisa confirmación experimental, puede ser relevante clínicamente para decidir utilizar PRP puro o concentrados de plaquetas y leucocitos (L-PRP). A priori, excluimos los neutrófilos, porque pueden exacerbar el daño tisular a través de diferentes mecanismos: como la secreción de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral, interferón g (IFN-g), y con interleuquinas (IL-6 o IL-1b) que causan destrucción de la matriz a través de la producción de metaloproteasa-1 (MMP-1), -3 y -13. Además la interacción de los neutrófilos con las plaquetas puede inducir una respuesta migratoria hiperactiva de neutrófilos circulantes hacia el lugar de la lesión. De esta manera, una gran entrada de estas células al lugar de la lesión, y la subsiguiente activación de los procesos enzimáticos y oxidativos, puede intensificar el daño tisular.

Otro evento crucial en la inflamación es la retirada de las células muertas, que depende del linaje monocito-macrófago. Las plaquetas son la mayor fuente de PF-4, que previene la apoptosis de los monocitos y promueve la diferenciación de

los macrófagos. El PF-4, a menudo ignorado al describir la composición de los gránulos α , es la proteína más abundante de estos gránulos α . Experimentos recientes han mostrado que el PF-4 consigue un estado de polarización único de los macrófagos que muestra diversas similitudes moleculares con los patrones de activación pro y antiinflamatorios [Gleissner CA, 2010]. En las tendinopatías, la manipulación biológica de la polarización de los macrófagos con PRP, puede desplazar el estado inflamatorio a un medio antiinflamatorio de curación. Esto puede ser un punto crítico para avanzar en la ciencia básica del tendón y refinar las terapias de PRP. El PRP puede finalizar la inflamación, polarizando los macrófagos a fenotipo no inflamatorio tipo II; pero no solo los macrófagos, también las células locales, tienen plasticidad y pueden ser devueltas a fenotipos no inflamatorios. Este efecto puede ser mediado por varios GFs, que incluyen HGF, VEGF y TGF- β . Por ejemplo, el tratamiento con HGF induce un perfil de citoquina antiinflamatoria en las células endoteliales, específicamente mediante la supresión de E-selectina. En un modelo de activación inflamatoria (estimulación de macrófagos con LPS), la presencia de HGF, induce una reducción en la citoquina proinflamatoria IL-6 y un incremento de la citoquina antiinflamatoria IL-10, en parte por interferir la señalización de NF- κ B [Bendinelli P, 2010]. El HGF se encuentra principalmente en el plasma y muy poco en plaquetas. Por tanto, es importante considerar que los efectos terapéuticos del PRP resultan de sinergias entre las plaquetas y las proteínas plasmáticas.

2) Angiogénesis

El papel de las plaquetas en la angiogénesis mal regulada, que ocurre en la tendinopatías, es controvertido. Las plaquetas contienen tanto estimuladores como inhibidores de la angiogénesis, de modo que cuando es inyectado en la entesopatía, caracterizada por un incremento de la angiogénesis, la modulación de la angiogénesis es el beneficio terapéutico esperado. Sin embargo, escasean los informes clínicos en los que se indique alguna modificación en el status angiogénico del tendón. En nuestra experiencia [Martín JI, 2013], valorado con ecografía Doppler, el PRP no modifica significativamente la angiogénesis en la entesopatía de la epicondilitis, ni exacerba el estatus angiogénico.

Los gránulo α contienen una variedad de proteínas angiogénicas, incluida el VEGF [Peterson JE, 2010], que representa una proteína altamente importante en el proceso angiogénico mediante su unión al receptor VEGFR-2 de las células endoteliales. La concentración de VEGF depende de la composición celular del PRP, correlacionándose positivamente, no solo con el número de plaquetas, sino también con la concentración de leucocitos. Sin embargo, el efecto angiogénico del

PRP no solo es atribuido a factores proangiogénicos como el VEGF, sino que el PRP contiene también estimulantes moleculares que incrementan la producción de moléculas angiogénicas [Andía I, 2014].

Los gránulos α , también contienen inhibidores de la angiogénesis, como el TSP-1, una proteína adhesiva que modula el comportamiento de las células vasculares, alterando la adhesión, proliferación, motilidad y supervivencia de células endoteliales y de músculo liso. La concentración de TSP-1 es proporcional al número de plaquetas [Zaslavsky A, 2010]. TSP-1 interfiere con la unión del VEGF y bFGF, suprimiendo sus efectos mitogénicos. Otras proteínas antiangiogénicas en PRP son las angiostatinas, endostatinas, y fibronectina, y las inhibidoras tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs-1 a -4). Las proteínas pro- y antiangiogénicas, pueden perfectamente estar almacenadas y ser liberadas por separado, porque su secreción puede ser agonista-específica. Por ejemplo, el péptido activador PAR-1, ADP y la glicoproteína VI señalizadora del péptido relacionado con colágeno, inducen una liberación masiva de VEGF, pero una discreta liberación de PF-4 o endostatina. Por el contrario, PAR4-AP desencadena la liberación de PF-4 y endostatina. Esto sugiere que, dependiendo del medio molecular, se pueden conseguir diferentes patrones de secreción de factores pro- o antiangiogénicos [Chaterjee M, 2011]. Sobre esta base, las terapias con PRP tienen el potencial de producir selectivamente un ambiente pro- o antiangiogénico, dependiendo de las condiciones del tejido huésped.

Además, no debemos olvidar, que existen un pool de pequeñas moléculas como la histamina, noradrenalina, dopamina y serotonina (almacenadas en los gránulos densos) que pueden incrementar la permeabilidad vascular, y así permitir la extravasación de proteínas plasmáticas dentro de la lesión.

3) Migración y proliferación celular

Las plaquetas contienen quimiocinas como SDF-1a (CXCL12), un ligando para CXCR4, involucrado en la migración celular dirigida. Sin embargo, el potente efecto quimiotáctico del PRP es dependiente de las acciones sinérgicas entre diferentes moléculas. Es necesaria la regulación del ambiente pericelular para la migración celular y la remodelación de la matriz. Las plaquetas contribuyen a este aspecto, liberando factores fibrinolíticos (y sus inhibidores). Entre otras proteinasas e inhibidores de proteinasas liberados por las plaquetas, uPA, el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y las MMPs han sido vinculadas con la degradación proteolítica y la remodelación de la membrana basal subendotelial y la MEC circundante, para crear un camino para las células migratorias [Chabot V, 2015; Kozlova N, 2015]. Claramente, la unión del PAI-1 con sus diferentes dianas,

incluidas la vitronectina, uPA y uPA/uPAR, tiene el potencial de afectar el programa de motilidad a múltiples niveles, ofreciendo una oportunidad para manipular terapéuticamente esta vía en términos fisiopatológicos [Czekay R-P, 2011]. Para dar mayor complejidad al coctel molecular del PRP, también se encuentran inhibidores tisulares endógenos de las proteasas (TIMPs) que controlan su actividad. Una vez más, el balance entre las distintas moléculas y las condiciones tisulares determinarán el resultado de la administración de PRP en la zona lesionada.

4) Anabolismo/catabolismo y remodelación de la matriz

Entre las citoquinas anabólicas liberadas en el PRP, se incluyen el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), TGF- β 1 y - β 2, e IGF I. Estas citoquinas tienen diferentes efectos que son dependientes del contexto tisular. Por ejemplo, El TGF- β 1 es una proteína pleiotrópica que puede influenciar la diferenciación celular. En otras condiciones, el TGF- β incrementa la deposición de colágeno y ha sido asociada con la curación fibrótica. Los cambios moleculares que ocurren con la edad pueden llevar, de una forma importante, a una disfunción de los factores de crecimiento. Realmente la funcionalidad tanto del TGF- β 1 como del IGF-I declina como resultado de los cambios que conlleva la edad, en las interacciones de los factores de crecimiento con los receptores. Asumiendo la existencia de un trastorno en el anabolismo inducido por los factores de crecimiento con la edad, las acciones del PRP pueden ser diferentes, cuando se administra a pacientes añosos. Si esto fuera así, la administración de PRP alogénico obtenido de adultos jóvenes puede ser más efectivo para pacientes añosos.

La paradoja biológica es que, sin embargo, las plaquetas también pueden estar implicadas en la destrucción de la matriz, con propósitos de remodelación. En realidad, las MMPs son también segregadas por las plaquetas, en una forma inactiva, y su actividad es regulada por el microambiente molecular. Clásicamente, las MMPs son vistas en su conjunto como capaces de degradar todos los componentes de la MEC y la membrana basal, restringiendo sus funciones a la remodelación y mantenimiento de los tejidos. Sin embargo, la degradación de la matriz libera factores de crecimiento y citoquinas unidas de forma no covalente, y de esta manera incrementa su biovariabilidad. Por ejemplo la liberación de VEGF y TGF- β 1: el VEGF se une de forma no covalente a los proteoglicanos heparán-sulfato en la liberación secundaria a la proteólisis de la MEC. El TGF- β se mantiene en un estado latente mediante su unión al péptido asociado a la latencia (LAP). El LAP, a su vez está unido de forma covalente a la proteína de unión fibrilina proteína latente (TGF- β). La degradación de la MEC, libera los complejos latentes, y la disociación de los complejos TGF- β -LAP, incrementando la disponibilidad de TGF- β . Es más, LAP es

un sustrato de MMP-2, -9, -13 y -14, y la proteína de unión latente TGF- β puede ser adherida por MMP-7.

Aprovechando los efectos de diferentes moléculas presentes en las preparaciones de PRP, podemos desentrañar la multitud de mecanismos celulares potenciales, actuando simultáneamente en la reparación tisular o su fallo. En este sentido, la biotecnología del PRP, puede ser utilizada para mucho más que incrementar la curación tisular. En manos apropiadas, el PRP puede ser una herramienta esencial para descubrir moléculas decisivas en distintas vías específicas de la curación.

v. PRP y tendón: Investigación preclínica

1) Investigación preclínica in vitro

La aplicación clínica del PRP en las tendinopatías, ha conseguido unos resultados, cuyos mecanismos moleculares de acción desconocemos. Diferentes investigaciones tanto en humano como en animales, tratan de arrojar luz, aunque todavía estamos lejos de comprender los efectos. Anitua et al., el 2006 demostró que el PRP sobre células de tendón humano, aumentaba significativamente la proliferación celular, la síntesis de colágeno tipo I y factores como PDGF, VEGF, TGF- β y HGF, que promueven la angiogénesis y la síntesis de MEC. Mos M, en 2008, comparó el efecto de PRP y PPP (plasma pobre en plaquetas), sobre células derivadas de tendón de la rodilla, evidenciando que ambos estimulaban la proliferación celular y la producción total de colágeno. El lisado de PRP, y no el de PPP, incrementaba ligeramente la expresión de MMPs y factores de crecimiento como VEGF-A y TGF- β 1, lo que ratificó Anitua en 2009, que también evidenció un aumento de la proliferación y de la producción de VEGF [Anitua E, 2009]. Otros autores también han comprobado un incremento de la proliferación en células derivadas del tendón de la rodilla y el manguito rotador [Zhai W, 2012; Jo CH, 2012], estos últimos con un efecto dosis-dependiente y un aumento de síntesis de los elementos de la MEC. Carofino B, demostró, como ya se había observado previamente [Zargar N, 2012], que los anestésicos y los glucocorticoides disminuían los efectos pro-proliferativos del PRP [Carofino B, 2012]. En resumen, parece claro un aumento de la capacidad proliferativa de células del tendón y de su actividad anabólica, promoviendo la síntesis de MEC, lo que puede mejorar la calidad mecánica del tendón, una vez finalizado el proceso de reparación [Xu Y, 2008]. Además si lo comparamos con tratamientos convencionales con anestésicos y

corticoides, puede tener un efecto protector frente al carácter tóxico de los mismos, sobre las células tendinosas. La comparación de los estudios, a menudo es complicada, y la variabilidad encontrada puede atribuirse, tanto a diferencias en los procesos de preparación del PRP, como a las diferencias en el tejido receptor o a las pautas de administración (activación y la concentración utilizada), lo que hace necesaria una estandarización de los mismos (**tabla IV**).

Tabla IV. Estudios del efecto del PRP en células de tendón humanas in vitro.

Autor	Formulación del PRP	Métodos	Medidas	Resultados
Anitua 2009	Doble centrifugación. 2x y 4x PRP. Activación con CaCl ₂	Fibroblastos de tendón tratados 3 d con suero liberado de gel de PRP	Proliferación, morfología, VEGF, HGF, procolágeno tipo I, HA	PRP aumenta la proliferación y la expresión de HA y VEGF
Anitua 2005	Centrifugación simple. 2x PRP. Activación con CaCl ₂	Células de tendón (ACL) tratadas 6 días con suero liberado de gel de PRP.	Proliferación. IGF, TGF, PDGF, VEGF, HGF y EGF a distintos tiempos	PRP aumenta la proliferación y la concentración de PDGF, TGF, VEGF y HGF. EGF disminuye.
Carofino 2012	Centrifugación simple da un 2.6x PRP y doble centrifugación da un 3.3x PRP. Usan ACP de Athrex (Arthrex Naples, FL)	Células de tendón derivadas de bíceps, tratados con 2.6xPRP ó 3.3 PRP y/o anestésicos.	Proliferación y viabilidad celular	PRP aumenta la proliferación. El tto con anestésicos locales y PRP disminuye la proliferación y la viabilidad celular.
De Mos 2008	Triple centrifugación. 2.55x PRP. Activación con CaCl ₂	Células de tendón de la rodilla, tratadas 14 d con suero liberado de gel de PRP ó PPP	Medidas a distintos tiempos de proliferación de colágeno total, expresión de COL1, COL3, MMP1, MMP3, MMP13, TGF y VEGF.	PRP aumenta la proliferación y la expresión de VEGF y TGF, colágeno total aumenta al día 14. Expresión de COL1 y COL3 disminuye pero el ratio COL1:COL3 se mantiene.
De Mos 2009	Triple centrifugación. 2.8x PRP. Activación con CaCl ₂	Células de tendón de Aquiles sanos y tendinopáticos diferenciadas con medio condrogénico y tratadas 7 d con PRP.	Expresión de genes de linaje condrogénico Sox9, COL2A1, COL10A1. Tinción de GAGs y H&E.	Mayor expresión de marcadores de cartílago en células de tejido tendinopático. El PRP disminuye la expresión de dichos marcadores.
Jo 2012	Geles de 5x PRP activados con gluconato de calcio con ó sin trombina.	Células del manguito rotador tendinopático tratadas 7 y 14 d con PRP.	Proliferación, expresión de genes de MEC, colágeno y GAGs totales.	PRP aumenta la proliferación, la expresión de síntesis de COL1 y COL3, y el contenido de GAGs.

BaboldaShti 2011	Centrifugación simple 1.4x-3.35x. Activación con trombina bovina.	Células derivadas de tendón de la rodilla cultivadas con PRP, ciprofloxacino o dexametasona con o sin PRP.	Viabilidad celular y senescencia.	PRP aumenta la viabilidad celular, incluyendo la de las células tratadas con los fármacos. La senescencia disminuye en la dexametasona+PRP.
Zhai 2012	Doble centrifugación 3x-10x PRP.	Células derivadas del tendón de la rodilla cultivadas con ó sin PRP y con ó sin osteoblastos.	Proliferación celular, COL1, Vimentina, COL3, VCAM-1	PRP aumenta las tasas de crecimiento celular y disminuye la inhibición de la proliferación inducida por citoquinas.

Modificada de Baksh et al [Baksh N, 2012]. PRP: plasma rico en plaquetas, PPP: plasma pobre en plaquetas, VEGF :factor de crecimiento vascular endotelial, HGF: factor de crecimiento hepático, IGF: factor de crecimiento insulínico, TGF: factor de crecimiento tisular, PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas, EGF: factor de crecimiento epidérmico, HA ácido hialurónico, ACL: ligamento cruzado anterior, CaCl2: cloruro de calcio, COL1: colágeno tipo I, COL3: colágeno tipo III, MMP1: matriz metaloproteasa I, MMP3 matriz metaloproteasa tipo III, MMP13 matriz metaloproteasa tipo 13, Sox9: región determinante del sexo SR Y del cromosoma Y, COL2A1:colágeno II alfa1, COL10A1: colágeno 10 alfa1, GAGs. Glucosaminoglicanos, H&E: hematoxilina eosina, VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular 1, MEC: matriz extracelular.

2) Investigación preclínica *in vivo*

La deposición y la síntesis de colágeno ha sido estudiada en los distintos modelos de tendinopatía [Kajikawa Y, 2008; Bosch G, Rene 2011; Bosch G, 2010; Lyras DN, Kazakos K...ArchOrthop Trauma Surg 2009], así como la fuerza mecánica de los tendones tratados con PRP [Kajikawa Y, 2008; Lyras DN, Kazakos K...ArchOrthop Trauma Surg 2009; Spang JT, 2011; Virchenko O, 2006], encontrándose un aumento en la síntesis y deposición de colágeno; y un aumento de la fuerza mecánica del tendón en el 75% de los estudios, respectivamente.

Tres estudios [Lyras D, Kazakos K... IntOrthop 2010; Lyras D, 2010; Lyras D, 2011], que examinaron el efecto del PRP en la cantidad de factores de crecimiento presentes en el tendón rotuliano de conejos que había sido seccionado tras tratamiento con PRP, reportaron un aumento significativo en el nivel de factores de crecimiento TGF-b1 e IGF.

Además, varios estudios *in vivo*, reportaron una aceleración de la curación y una mejor organización de las fibras y los haces de colágeno. Además, se observó una regresión del tejido de granulación más rápida en los grupos tratados con PRP, comparando con los controles, lo que indica una tasa de reparación mayor [Lyras DN, IntOrthop 2010; Lyras DN, FootAnkleSurg 2011; Anitua E, 2006; Lyras DN, ArchOrthop Trauma Surg 2009; Lyras DN, FootAnkleSurg 2010].

También se examinó la vascularización [Bosch G, Moleman, 2011] en tendón de Aquiles [Lyras DN, 2009] y rotuliano de conejos [Lyras D, Kazakos K... IntOrthop 2010], además de en tendones digitales flexores de caballos y en tendón de Aquiles de ovejas [Anitua E, 2006], tras el tratamiento con PRP de las distintas lesiones inducidas, y los tres estudios reportaron un aumento de la vascularización y/o del flujo sanguíneo en el lugar de la lesión, lo que puede indicar que el PRP facilita el proceso de reparación, incrementando la angiogénesis en el lugar de la lesión [Baksh N, 2013].

Todos estos hallazgos pueden indicar que el PRP, en los distintos modelos animales de tendinopatía y en comparación con los controles habitualmente tratados con suero salino, produjo una aceleración de la reparación de la lesión así como una mejor organización de la MEC y un aumento de fuerza tensora del tejido. Esto podría traducirse, en el tratamiento con PRP de las tendinopatías en humano, en la posibilidad de realizar rehabilitación más pronto, disminuyendo las complicaciones asociadas a la inmovilización, un regreso más rápido a la actividad y una mayor satisfacción del paciente [Baksh N, 2013]. Aun así, la traslación de estos resultados en animales, debe hacerse con cautela hasta que la investigación sea realizada de manera rigurosa en ensayos clínicos controlados. Como hemos visto se han realizado múltiples estudios de investigación *in vivo* del efecto del PRP en tendinopatías inducidas en animales, pero una vez más, comparar los estudios resulta complicado por varias razones: la cantidad de plaquetas y el enriquecimiento del PRP no es el mismo en todos los estudios, incluso en alguno de ellos no se indica; se utilizan distintos tipos de animales (ratas, conejos, caballos), que son de distintos tamaños, difícilmente comparables. Además, el tendón utilizado (aquileo, rotuliano, flexor digitalis) y la pauta de administración del PRP varía.

vi. Evidencias clínicas de eficacia de la utilización de PRP en tendinopatías

Son muchos los estudios realizados para demostrar la eficacia del PRP en el tratamiento de las tendinopatías tanto de miembro superior como de miembro inferior.

1) Miembro inferior

Los tendones más comúnmente tratados en miembro inferior, son el aquileo, el patelar y la fascia plantar.

i.Tendinopatía patelar: Las ortosis, pueden aliviar el dolor durante la actividad, pero cuando los métodos conservadores fallan, el PRP puede ser utilizado antes de recurrir a la artroscopia o a la cirugía abierta, para conseguir una recuperación más temprana. Un reciente metaanálisis [Andía I, 2016] examinó un total de 12 estudios clínicos, 4 controlados y 8 series de casos, que involucraba una población recreacional, profesional y deportistas semiprofesionales. Un estudio que comparó el L-PRP a la tenotomía seca, evidenció mejores resultados a las 12 semanas, pero no a las 26 [Dragoo JL, 2014]. Vetrano et al, encontraron mejoría con 2 inyecciones de PRP, mayor a los 6 y 12 meses [Vetrano M, 2013]. Zayni et al., publicó mejores resultados con 2 inyecciones de p-PRP que con 1 [Zayni R, 2015]. Kaux et al., con la inyección de 6 mL de PRP en 1 ó dos inyecciones, no encontraron cambios en los hallazgos de MRI o ecografía, la reducción de dolor se mantuvo 1 año, el 70% retornó al deporte, y de estos el 64% no sintió dolor y el 50% recuperó el mismo nivel deportivo [Kaux JF, 2015].

iiTendinopatía aquilea: en este mismo metaanálisis, se examinaron un total de 9 estudios, 3 controlados, y 5 realizando la inyección con guía ecográfica. De Vos et al realizó un ensayo randomizado comparando L-PRP a suero salino, sin evidenciar diferencias en el Victorian Institute of Sports Assessment Aquilles, ni en la estructura valorada con ecografía [De Vos RJ, 2010]. Otro ensayo piloto randomizado y controlado comparando L-PRP con terapia física excéntrica no vio diferencias significativas en un seguimiento de 6 meses [Keraney RS, 2013]. De un total de 32 pacientes con tendinopatía no insercional tratados con PRP, 25 se recuperaron, volviendo a la actividad física, evitando más intervenciones. Otro grupo de pacientes que recibió 3 inyecciones para tratar una tendinopatía no insercional, mejoraron significativamente a los 2-6 meses y esa mejoría se mantuvo durante 4,5 años [Deans VM, 2012]. En un estudio retrospectivo, comparando la inyección de PRP en 2 tandas en 73 pacientes, con otros 72 pacientes tratados con rehabilitación acelerada, no hubo diferencias entre los dos grupos a 1 y 2 años de seguimiento [Kaniki N, 2014]. Guelfi et al, publicaron los resultados de la infiltración intra y peritendinosa de 6 mL de L-PRP, junto con un programa de rehabilitación basado en ejercicio excéntrico, con un seguimiento de 50 meses, con resultados satisfactorios a los 6 meses [Guelfi M, 2015].

Aunque el PRP muestra beneficios potenciales, las actuales evidencias son alentadoras, pero limitadas, siendo preciso más estudios comparativos con los más adecuados controles en cada condición concreta.

2) *Miembro superior*

i. Epicondilopatías: Se han identificado 15 ensayos clínicos randomizados en tendinopatía del epicóndilo (epicondilitis). 2 estudios contenían 3 brazos, comparando PRP o corticoides con salino [Krogh TP, 2013] y un estudio reciente comparaba PRP con anestésicos o corticoides [Palacio EP, 2016]. El diseño estándar de 2 brazos en paralelo, se utilizó en el resto de estudios.

En general, el diagnóstico se estableció en base al examen clínico, raramente corroborado por cambios ecográficos. Muchos estudios incluyeron pacientes en los que otros tratamientos habían fallado (segunda línea de tratamiento), pero Montalvan et al [Montalvan B, *Rheumatology* 2016] y Palacio et al [Palacio EP, 2016], examinaron la eficacia potencial del PRP como primera línea de tratamiento en pacientes que no recibieron otros tratamientos. Normalmente se inyectan anestésicos locales en grasa subcutánea, suprayacente al tendón, excepto en un estudio donde se mezclaba anestésico local y PRP [Peerbooms JC, 2010; Gosens T, 2011]. Tenotomía asociada con tratamiento se realizó en 9 estudios. La mayoría de los estudios se realizó guiado por ecografía, excepto en los estudios de Lebedzinsky et al [Lebedzinsky R, 2015] y Palacio et al [Palacio EP, 2016].

El PRP ha sido comparado con corticoides en 8 ensayos, incluyendo un total de 255 pacientes tratados con PRP y 246 pacientes con corticoides [Gautam VK, 2015; Khaliq A, 2015; Lebedzinsky R, 2015; Omar AS, 2012; Peerbooms JC, 2010; Gosens T, 2011; Yadav R, 2015; Creaney L, 2011; Raeissadat SA, 2014; Thanasas C, 2011; Behera P, 2015; Mishra AK, 2014; Stenhouse G, 2013; Montalvan B, Le Goux P...*Rheumatology* 2016; Krogh TP, 2013]. El seguimiento va de 3 semanas [Khaliq A, 2015] a 24 meses [Gosens T, 2011]. El número de pacientes por estudio fue de 15 [Omar AS, 2012], que no encontró diferencias después de 6 semanas, hasta 53 [Lebedzinsky R, 2015], que reportó la superioridad del PRP, pero solo a largo plazo (1 año vs. 6 semanas o 6 meses). Otro estudio que reclutó 50 pacientes por brazo, mostró que el PRP era superior a los corticoides a los 6 meses [Peerbooms JC, 2010], y a los 12 y 24 meses [Gosens T, 2011].

El PRP ha sido comparado con inyecciones de sangre periférica completa en 3 ensayos randomizados controlados (RCTs) [Creaney L, 2011; Raeissadat SA, 2014; Thanasas C, 2011]. Thanasas et al. [Thanasas C, 2011], examinó 28 pacientes y mostró una gran reducción del dolor en el grupo del PRP a las 6 semanas, pero no a los 3 y 6 meses. Creaney et al., [Creaney L, 2011] examinaron 150 pacientes y no evidenciaron diferencias entre el grupo de PRP y el de sangre autóloga a los 3 y 6 meses. En total el 70% de los pacientes mejoraron con la inyección de tratamiento.

Raeissadat et al. [Raeissadat SA, 2014], no encontraron diferencias entre los dos grupos, tras varias medidas de resultados a 1,3, 6 y 12 meses.

Behera et al. [Behera P, 2015] and Mishra et al. [Mishra AK, 2014], randomizó pacientes para recibir inyección de PRP o anestésico. Ambos estudios mostraron una superioridad del PRP, usando una técnica de punción consistente en 5-6 fenestraciones del tendón con una sola entrada en piel.

El PRP fue comparado con tenotomía seca en 1 estudio, que reveló una tendencia a mejores resultados, en el grupo del PRP, sin embargo el estudio estaba poco balanceado, al incluir solo un total de 28 pacientes, 15 tratados con PRP y 13 controles. Palacio et al. [Palacio EP, 2016], desarrollo un RCT comparando 3 diferentes inyecciones: PRP, 0,5% neocaina, y dexametasona. El PRP se obtuvo con un protocolo no comercial que incluía 2 ciclos de centrifugación (a 400 y 800 g durante 10 minutos), pero las características del producto no fueron descritas. Todos los pacientes recibieron una inyección única de 3 mL, sin guía ecográfica, y los resultados a 3 y 6 meses no arrojaron diferencias entre los tratamientos, medidos por tablas DASH y PRTEE.

Dos estudios más fallaron para mostrar superioridad del PRP sobre la inyección de suero salino [Montalvan B, Rheumatology 2016; Krogh TP, 2013]. Montalvan et al. [Montalvan B, 2016], desarrolló un estudio en pacientes que habían sufrido tendinopatía durante menos de 3 meses y no habían recibido ningún tratamiento. Inyectaron PRP, con tenotomía, 2 veces, separadas 4 semanas. Los resultados fueron similares en ambos grupos, de manera que el efecto positivo sobre la reducción de dolor fue atribuido al efecto de las tenotomías.

Las terapias físicas utilizadas en la epicondilopatía, y que se han comparado con el PRP, incluyen la terapia con ondas de choque extracorpóreas [Othman AMA, 2014] y las terapias con laser [Tetschke E, 2015; Tonk G, 2014]. Dos estudios [Othman AMA, 2014; Tetschke E, 2015] reportaron diferencias significativas a favor del PRP y 1 estudio reportó eficacias similares [Tonk G, 2014] 1 año después del tratamiento. En este caso, el tratamiento con láser incluyó 12 sesiones, por lo que el autor enfatiza la necesidad de pacientes colaboradores y la inversión de excesivo tiempo, para conseguir similares resultados.

También hay estudios comparando las terapias con PRP a la cirugía, que ayudan a clarificar el valor desde el punto de vista económico. Dos estudio, retrospectivamente, comparan la inyección con PRP con la liberación quirúrgica del origen del extensor. Ford et al. [Ford RD, 2015] compararon los resultados clínicos de 28 pacientes que recibieron una inyección blindada de 3 a 5 mL de PRP, seguido de protocolos de estiramiento durante 2 semanas. Ambos grupos reportaron similares tasas de reducción el dolor, y el 82% de pacientes de ambos grupos se

incorporó a su trabajo. En este sentido, el PRP reduce el riesgo potencial asociado a una intervención quirúrgica.

Más recientemente Karaduman et al [Karaduman M, 2016] comparó 55 codos tratados quirúrgicamente (44 pacientes) con 60 codos (36 pacientes) tratados con inyecciones ecoguiadas de 5-6 mL de L-PRP. Se realizó rehabilitación posprocedimiento en todos los pacientes. A 2 y 6 meses postratamiento, el grupo del PRP registró mejores resultados en el VAS y las tablas Mayo de codo, que el grupo quirúrgico y esa mejoría continuó al año, ganando fuerza de prensión (ver tabla V).

Tabla V. Estudios randomizados controlados en tendinopatía de codo.

Referencias	Diseño del estudio/población	Formulación del PRP/Procedimiento	Comparador	Resultados
PRP vs. Corticoides				
Gautam et al	RCT/pacientes con epicondilopatía recalcitrante (>6m) que no responde a medicación oral y tto conservador	2 mL de PRP, centrifugación única, composición no descrita. Técnica peppering. N=15	Corticoides N=15	VAS, DASH, Tabla Oxford de codo, tabla de Mayo modificada, fuerza prensora de la mano, morfología y vascularización; 2 s, 6s, 3 y 6m. Recurrencia de los síntomas en el grupo de corticoides a los 6 m. El PRP da efectos más duraderos. En el grupo de corticoides, el número de pacientes con erosión cortical y grosor reducido se incrementó a los 6 m. El número de pacientes con hallazgos ecográficos positivos para epicondilitis, se redujo en el grupo del PRP.
Khaliq et al	RCT/ pacientes consecutivos, excluidos aquellos con cirugía de mano	3 mL PRP, formulación de PRP no descrita. Técnica peppering, N=51	2mL de prednisolona acetato +1mL2% xylocaina- Inyección de corticoide alrededor del tendón. N=51	VAS a las 3 s, el PRP mejora la reducción del dolor.
Lebiedzinsky et al	RCT/tendinopatía crónica/>6 s	PRP puro (ACP) 3 mL, no ecoguiado, inyecciones subcutáneas, N=53.	Betametasona 1 mL+ 2 mL 1% lignocaina, N=46	6s, 6m 1 a; DASH mejor en grupo de corticoide a las 6 s y 6 m; DASH mejor en grupo de PRP al año, pero no antes.
Omar et al	RCT/pacientes con dolor e impotencia	L-PRP (plt>2x), N=15	Corticoides N=15	6 s; no diferencias significativas entre los 2 grupos en VAS y DASH.
Peerbooms et al	RCT/pacientes crónicos	L-PRP 3 mL (plt: 4-8x, WBC: 6x)	Corticoides N=49	VAS, DASH; 6,12 y 24 m; el PRP reduce dolor y mejora función, superando el efecto de la inyección de corticoide.

Gosens et al		Tenotomía, 5 fenestraciones. Hidrocloruro de bupivacaina 0,5% con epinefrina. N=51		2s, 1 y 3 m dolor (VAS), DSAH-rápido, fuerza prensora VAS: CC superior a PRP a las 2 s y 1 m. PRP mejor a los 3 m. DASH: mejor en grupo de CC a las 2 s y 1 m, superioridad del PRP a los 3m.
Yadav et al	RCT Duración de los síntomas de 1-6 m, 2 s sin medicación antiinflamatoria	1 mL PRP, conteo de plaquetas $>10^6$ Plt/ μ L (sistema no comercial) N=30	1 mL (40 mg), metilprednisolona, N=30	6 m: mejoría en ambos grupos pero no diferencias entre grupos en PRTEE: alta proporción de fallos (eliminados de cirugía) en ABI 12/17 vs. 7/24 en PRP. Tasa de éxito (50% mejoría) a los 6 m: 66% de PRP vs. 72% ABI.
PRP vs. sangre periférica				
Creaney et al	RCT/tendinopatía recalcitrante	1,5 mL de PRP. Moderada concentración de plt (Plt: 2,8 x) y leucocitos (centrífuga única). Inyectado en los focos de hipoecogenicidad, no tenotomía. 2 inyecciones con 1 m de intervalo; N=80	Sangre. N=70	4 y 8 s, 6 y 12 m. Ambos ttos son efectivos, el PRP no es superior a la sangre autóloga, valorado por el VAS, el índice modificado Mayo de función, PTT/
Raeissadat et al	RCT/pacientes con epicondilitis crónica lateral con duración de síntomas superior a 3 m y severidad del dolor $> 5/10$	2 mL de L-PRP (Plt: 4-6x), 2 mL 1% lidocaina, inyección en el punto del codo de máximo dolor. Peppering técnica distribuida en el sentido de las agujas del reloj. N= 31	2 mL de sangre, 2 ml de 1% lidocaina. N=30	6 s, 3 y 6 m; mejoría significativa en VAS, solo a las 6 s (PRP: 3,8 vs ABI: 2,5, $P<0,05$); no diferencia en función. Tabla Liverpool de codo.
Thanasas et al	RCT/no inyecciones previas, síntomas desde 3 m	3 mL de L-PRP (Plt: 5,5x, WBC: 6x) Buffered + fisioterapia/peppering, N=14	Sangre, N=14, Técnica peppering	VAS, MMCPiE, y tabla Nirschl; 1, 3 y 6 m, y 1 a; VAS, MMCPiE, y tabla Nirschl mejor en PRP a 6 m y 1 a.

PRP vs anestésicos				
Behera et al	RCT/tendinopatía epicondilea lateral dolorosa y recalcitrante	PRP pobre en leucocitos 3mL + 0,5 mL CaCl ₂ . Moderada concentración de plaquetas 600-800x10 ³ Plt/μL. Deplección de leucocitos por filtración. Técnica peppering, 5-6 fenestraciones, N=15	Bupivacaina, N=10 3mL + 0,5 mL salino	4,8,12 y 24 s; mejoría significativa del VAS a las 24 s en el grupo de PRP, y un menor número de pacientes reportando molestias con PRP a las 12 y 24 s. Tasa de porcentaje de éxito a las 24 s (reducción >25% en VAS) significativamente mayor en PRP, PRTEE
Mishra et al	RCT/pacientes con síntomas de >3m. Fallo de la terapia convencional	L-PRP 3-3 mL (Plt: 4-8x, WBC: 6x) Bufered, pepering técnica de 5 fenestraciones, N=116	Bupivacaina 2-3 mL, N=114	2 y 6 m; no diferencias significativas entre los dos grupos de tto valorado por VAS y tabla Nirschl
PRP vs tenotomía seca				
Stenhouse et al	RCT/pacientes con fallo de tto conservador, síntomas > 6m. Diagnóstico ecográfico: cambios en la neovascularización y ecogenicidad	2 mL de PRP puro/tenotomía. N=15 2 procedimientos 0-1 m	Tenotomía seca, 50-60 pases (23 G), 2 veces, con 1 m de intervalo. N=13 2 procedimientos 0-1 m	1, 3, 6 y 12 m; VAS, tabla Roles-Maudsley, desencadenamiento de dolor con la contracción isométrica; no diferencias entre grupos.
PRP vs. Salino				
Montalvan et al	RCT/<3m epicondilitis nunca tratada previamente	2mL PRP puro, SC 2 mL 1% lidocaína N=25 2 inyecciones con 4 s de intervalo	2 inyecciones ecoguiadas de salino, N=25	3m; no diferencias valoradas por PRTEE VAS (dolor y duración del dolor causada por el tto)
Estudios de triple brazo				
Krogh et al	RCT/pacientes con síntomas de > 3 m	3-4 mL de L-PRP (Plt: 4-8x, WBC: 6x) Buffered, pepering técnica para PRP y salino, (5-7 fenestraciones), no para corticoides, N= 20	Salino: 3mL, N=20 Glucocorticoide (1 mL de triancinolona+2mL de lidocaína), N=20	Eco y actividad Dppler color A 3 m los corticoides redujeron la actividad Dpp y el engrosamiento tendinoso A 3 m, resultados positivos con PRP y corticoides, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos

Palacio et al	RCT/pacientes sin tto previo	3mL de <PRP, formulación NR, intervención ciega, N=20	Neocaina, N=20 Dexametasona, N=20	No diferencias a 3 y 6 m en DASH y PRTEE
PRP vs.terapias físicas				
Othman et al	Caso-control nivel III Síntomas de al menos 6 m. Dolor > 5	PRP (NR), N=17	ESWT, N=20	Seguimiento entre 7 y 40 m, ambos grupos mejoraron, sin diferencias en VAS, mejores resultados en el DASH en el grupo de PRP
Tetschke et al	< 3 m de síntomas. Tto conservador ineficaz	3-5 mL PRP puro, 3 inyecciones con 1s de intervalo N=26 No ecoguiado	12 aplicaciones de laser 2 ses/sem N=26 Ambos grupos recibieron fisioterapia estándar	VAS y DASH 2, 6 m, y 1 a; mejoría significativa pero sin diferencias entre los ttos. 73,1% de pacientes tratados con éxito con PRP y 53,8% en el grupo de laser
Tonk et al	Sin respuesta a codera, NSAIDs, y terapia con frío; pacientes subagudos y crónicos	3 mL de PRP puro, concentración de plt 5x, N=39	Laser de baja intensidad durante 10 d, N=42	Escala Nirschl de dolor a los días 7, 15 y 21, y a los 3, 5, 6 y 12 m. El dolor se reduce continuamente en ambos grupos y desde los 3 m la puntuación de dolor es significativamente menor en el grupo del PRP
Inyecciones de PRP vs. Cirugía				
Ford et al	Estudio de cohortes retrospectivo nivel III	3-5 mL de PRP puro, técnica peppering. Moderada concentración de plt., N=28	Liberación quirúrgica y decorticación N=50	10-12 m, similares resultados en la reducción del dolor, fuerza prensil, y retorno al trabajo
Karaduman et al	Estudio de cohortes retrospectivo nivel III	Buffered L-PRP, técnica peppering , N=36	Cirugía, técnica de liberación lateral (Nirschl), N=44	1, 2, 6 y 12 m; tras 2 y 6 m, el PRP mejor en VAS y tabla Mayo de codo, e incrementa la fuerza prensil. No diferencias a los 12 m

ASES: American Shoulder and Elbow Surgeons; ESWT: terapia de ondas de choque extracorpóreas; DASH: Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand; L-PRP: plasma rico en plaquetas y leucocitos; NR: no reportado; Plt: plaquetas; PRTEE: Patient Related Tennis Elbow Evaluation; RCT: Randomized Control Trial; VAS: Visual Analogic Scale; WBC: glóbulos blanco.

El número de estudios clínicos (controlados y no controlados) de PRP publicados en la literatura médica de ha triplicado en los últimos 2 años y el número de RCTs se ha duplicado [Andía I, 2016; Filardo G, 2016; Miller LE, 2017; Saltychev M, 2018]. Aunque claramente demuestran que el PRP es seguro, aún quedan muchas cuestiones sin resolver sobre la formulación e intervención ideal con PRP para tratar lesiones tendinosas específicas, y sobre que tendón o en qué estadio de su lesión pueden estar indicadas las terapias con PRP. Los corticoides locales han sido ampliamente utilizados para reducir el dolor, y aunque a corto plazo son eficaces, incrementan el riesgo de recurrencia de la epicondilopatía [Coombes BK, 2013]. A largo plazo el PRP es superior a los corticoides. Del mismo modo el PRP liberado con tenotomía es superior a los anestésicos, pues se ha demostrado en experimentos *in vitro* que los anestésicos perjudican las células tendinosas [Carofino B, 2012]. Aunque la sangre periférica puede mejorar el dolor y la funcionalidad como el PRP, tiene mayor riesgo de ocasionar reacciones adversas [Arirachakaran A, 2016].

Varios factores pueden explicar porque no existe una evidencia concluyente de la efectividad del PRP en el codo. Primero, los sistemas de medición de las lesiones de codo son diversas, y esta heterogeneidad hace difícil la homogenización de los resultados de los diferentes ensayos [Andía I, 2014]. Segundo, aunque la medida del dolor y la función son recogidas secuencialmente para evaluar los resultados, los cambios del dolor pueden estar predispuestos por todo una serie de factores psicosociales, características personales (distres, ansiedad) incluso por una hipersensibilidad del sistema nervioso central [Woolf CJ, 2011]. Tercero, la evolución de los signos patológicos, incluidos la vascularización de la entesis, la hipoecogenicidad, roturas, calcificaciones o irregularidades corticales, no son apreciables a corto-medio plazo, y los intentos por evidenciar estos cambios tras el tratamiento, en el seguimiento a largo plazo, son escasos. Por último, las discrepancia en los resultados clínicos pueden ser atribuidas a diferencias en las poblaciones de pacientes y en las formulaciones de PRP [Dohan Ehrenfest LV, 2014]. El PRP la mayor parte de las veces se usa como intervención de segunda línea. Realmente, la epicondilitis se resuelve espontáneamente en un buen número de pacientes, y nuestra insuficiente comprensión del curso de la lesión, impide que diseñemos su estudio correctamente, dado que no podemos establecer en que tiempos de la lesión realizamos la intervención, para que los resultados sean comparables.

Sigue siendo motivo de controversia saber cuál es la formulación de PRP mejor. Aunque un reciente metaanálisis [Fitzpatrick J, 2017] concluye que el L-PRP es superior al PRP puro, investigaciones en células de tendón humano indican que

el PRP puro (empobrecido en leucocitos) tiene mayores propiedades anabólicas en términos de síntesis de colágeno [Boswell SG, 2014; Cross JA, 2015; Rubio-Azpeitia E, 2016,Zhou Y, 2015] y el L-PRP es más pro-catabólico, valorado por la expresión de MMP [Boswell SG, 2014; Rubio-Azpeitia E, 2016,Zhou Y, 2015]. Esencialmente la reducción de leucocitos es más importante que el incremento de plaquetas, en términos de reducción de la inflamación y de incrementar el anabolismo de la matriz [Boswell SG, 2014]. Respecto al estatus inflamatorio molecular, el L-PRP es más proinflamatorio [Rubio-Azpeitia E, 2016; Mc Carrel TM, 2012]. Es más, el L-PRP tiene efectos negativos sobre las células madre del tendón comparado con el PRP puro, al estar asociado con una mayor apoptosis, menor proliferación y síntesis reducida de colágeno tipo I [Zhang L, 2016]. Además, el L-PRP favorece que las células madre del tendón se diferencien a células no-tenocitos, que producen más factores inflamatorios [Zhang L, 2016]. De acuerdo con todos estos datos experimentales, el PRP libre de leucocitos con concentración moderada de plaquetas parece ser el más apropiado.

También es importante que los efectos del PRP son diferentes dependiendo del grado de severidad de la lesión tisular [Cross JA, 2015].

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

A. JUSTIFICACIÓN

La justificación de este trabajo, viene dada por la elevada prevalencia que tienen las tendinopatías, sus notables repercusiones, tanto personales como económicas y sociales, lo que unido a la falta de tratamiento ideal para su abordaje, lo convierte en un tema de interés para la investigación biomédica.

La tendinopatía es un problema crónico degenerativo que cursa con dolor e incapacidad funcional. Con el desarrollo de las terapias biológicas existen nuevas oportunidades para mejorar el tratamiento de las tendinopatías y la calidad de vida de los pacientes afectados.

El término tendinopatía se utiliza para describir un síndrome caracterizado por una combinación de dolor durante la actividad, inflamación (difusa o localizada) e incapacidad funcional. Es una enfermedad crónica muy prevalente en la población, asociada al sobrepeso y a algunas enfermedades metabólicas comunes como hipercolesterolemia o diabetes entre otras [Abate M, 2012]. Las tendinopatías no amenazan la supervivencia, pero disminuyen mucho la funcionalidad y la calidad de vida, originando largas bajas laborales con clara repercusión económica y social. Diversos factores pueden aumentar la vulnerabilidad como son las actividades deportivas muy intensas, los trabajos físicos repetitivos, las condiciones ambientales adversas o errores de entrenamiento deportivo. Además, factores intrínsecos como la edad, patologías osteoarticulares o enfermedades sistémicas metabólicas, pueden modificar el metabolismo del colágeno y la microcirculación [Abate M, 2012].

Los problemas en tendones, en distintas localizaciones anatómicas, son prevalentes en la población general. Los hallazgos histopatológicos muestran degeneración intratendinosa, y a menudo no aparecen los signos clásicos de inflamación, es por ello que el término tendinitis resulta inapropiado. Se utiliza con más precisión el término tendinopatía (Sharma&Maffulli, 2006). La tendinopatía ocurre cuando el tejido no se repara con la suficiente eficacia o cuando el equilibrio entre anabolismo y catabolismo, responsable de la homeostasia del tendón, está desplazado en favor del último. Por tanto, las hipótesis fisiopatológicas actuales se centran en la apoptosis celular y la angiogénesis alterada, a menudo acompañada de inervación y dolor. Estas hipótesis son todas útiles y no son mutuamente

excluyentes, ya que estos procesos pueden ocurrir simultáneamente o se pueden corresponder con distintas etapas temporales [Andia, I, 2010].

El fundamento teórico para aplicar plasma en las tendinopatías es proporcionar factores cicatrizantes al tendón, que por su naturaleza avascular no tiene recursos naturales para autorepararse. Indudablemente, suministrando factores biológicos vamos a modificar las condiciones en el entorno pericelular y la activación celular. De esta forma podremos cambiar una situación patológica crónica en una situación aguda con potencial de reparación [Andia A, 2012].

Es conocido que el éxito de la reparación tisular depende de un conjunto de mecanismos biológicos que están influenciados y coordinados por un conjunto de factores de crecimiento y citoquinas procedentes del plasma y de las plaquetas [Andia, I, 2010]. Así por ejemplo, en estos últimos años los plasmas ricos en plaquetas (PRPs) han captado la atención tanto de científicos como clínicos por su capacidad para almacenar factores de crecimiento y otras moléculas cicatrizantes [Anitua E, 2004].

Terapias biológicas, como el PRP, precisan ser investigadas, dado que, aunque cuentan con la creencia popular y profesional de su eficacia, al menos en el alivio del dolor, aún hoy no se ha podido establecer científicamente su eficacia clínica [Andía I, 2016; Filardo G, 2016; Miller LE, 2017; Saltychev M, 2018], por lo que su indicación no está incluida entre los tratamientos ofertados por la Sanidad Pública y no cuenta con la cobertura de las aseguradoras.

Los resultados actuales de la utilización de PRP en patología tendinosa indican que el conocimiento actual debe ser mejorado y se deben examinar diversos aspectos relacionados con el tratamiento. Además, se necesitan estudios adicionales para determinar con precisión cuál es la mejor indicación, en qué fase de la enfermedad debe ser administrado el tratamiento, cuantas dosis, y la mejor técnica de administración.

Se necesitan estudios con monitorización en tiempo real que permitan establecer correlaciones entre la respuesta clínica al tratamiento, y los cambios que se observan en las imágenes ecográficas.

Por último este trabajo constituye una oportunidad para demostrar como las técnicas clínicas de imagen, es este caso la ecografía, juegan un papel fundamental, no solo para el diagnóstico y control evolutivo, en este caso de la tendinopatía, sino también para el perfecto abordaje y ubicación de los focos más alterados del tendón para dirigir la tenotomía e infiltración asociada, fundamental para conseguir los resultados más óptimos.

B. HIPÓTESIS

La amplia utilización de las Terapias derivadas de la sangre autóloga, como el plasma rico en plaquetas (PRP) y su impacto en distintas áreas de la medicina, especialmente en Traumatología y Medicina del Deporte, ha llevado a plantear las hipótesis de esta Tesis:

- La tenotomía con aguja ecoguiada originaría un trauma adicional en la epicondilopatía crónica recalcitrante y esta intervención asociada con PRP podría mejorar la sintomatología clínica (dolor y función), respecto a la tenotomía húmeda con lidocaína.
- Por otra parte, los factores demográficos, clínicos y las características ecográficas basales del tendón podrían modificar el efecto clínico de la tenotomía y su descripción podría indicar en que subtipos (perfil) de pacientes estaría mejor indicado el tratamiento (intervención).
- Además, en base al amplio conjunto de citoquinas cicatrizantes contenidas en el PRP, éste podría tener un efecto sinérgico con la tenotomía y podría regenerar el tendón (recuperación de la estructura) manteniendo el efecto terapéutico a largo plazo.

C. OBJETIVOS

i. Objetivos principales:

- 1) Valorar si la tenotomía con PRP mejora el efecto terapéutico de la tenotomía húmeda con lidocaína, en cuanto a mejoría de la función y dolor a 6 semanas, 3, 6 y 12 meses, medido mediante la escala DASH-E y VAS-P, en los pacientes con epicondilopatía crónica recalcitrante (medial o lateral). *(Artículos I y II)*
- 2) Investigar si las características demográficas, factores clínicos y hallazgos ecográficos o sus interacciones, están relacionados con la probabilidad de responder positivamente a la tenotomía con aguja durante un periodo de seguimiento de un año. *(Artículo III)*

- 3) Investigar si la tenotomía con aguja ecoguiada, induce algún cambio en las características ecográficas del tendón afecto a lo largo de un periodo de seguimiento de 20 meses. *(Artículo IV)*

ii. Objetivos secundarios

- 1) Valorar la eficacia clínica y la seguridad del PRP en la epicondilopatía crónica. *(Artículo II)*
- 2) Valorar si los tiempos de seguimiento son apropiados. *(Artículos II y IV)*
- 3) Valorar si existe alguna relación entre los hallazgos ecográficos y los resultados clínicos. *(Artículo IV)*
- 4) Determinar si existe algún cambio ecográfico diferencial en los pacientes tratados con tenotomía y PRP comparando con lidocaína. *(Artículo IV)*

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

A. DISEÑO (ARTÍCULOS I Y II)

B-PRPtendon fue un ensayo prospectivo controlado randomizado, ciego tanto para el paciente como para el evaluador; este estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Cruces (HUC) desde abril de 2014 hasta mayo de 2017. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HUC, autorizado por la Agencia Española de Medicamentos (EudraCT 2013-000478-32) y registrado en el clinicaltrials.gov (NCT01945528). Se estimó reclutar un total de 80 pacientes, para ser aleatoriamente distribuidos en 2 grupos. Los dos grupos fueron: tenotomía percutánea ecoguiada combinada con PRP en 2 intervenciones recibidas en semanas alternas; y tenotomía percutánea ecoguiada combinada con lidocaína en 2 intervenciones recibidas en semanas alternas.

B. PACIENTES

i. Reclutamiento:

Los pacientes fueron identificados, y reclutados en el HUC y Centros de Atención Primaria de Bizkaia. Los médicos de Atención Primaria y enfermeras involucradas, comentaban el ensayo al paciente y le enviaban al traumatólogo investigador para el screening y potencial reclutamiento.

Únicamente se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión/exclusión que se muestran en la tabla VI.

Tabla VI. Criterios de inclusión/exclusión en el ensayo B-PRPtendón.

CRITERIOS DE INCLUSION	CRITERIOS DE EXCLUSION
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tendinopatía, tanto medial como lateral; ▪ Falta de respuesta al tratamiento conservador, que consistía en 4-6 semanas de medicación analgésica y antiinflamatoria (AINEs), terapia física asociada con ortosis y al menos una infiltración de corticoides en el área de dolor ▪ Dolor basal del codo superior a 3/10 durante la extensión o flexión de la muñeca con resistencia (epicóndilo lateral o medial respectivamente) ▪ Historia de al menos 2 episodios de dolor de codo de más de 10 días ▪ Duración de síntomas de al menos 3 meses ▪ Índice de masa corporal (BMI) entre 20 y 35 ▪ Conformidad a cumplir todos los procedimientos del estudio ▪ Dar el consentimiento informado por escrito 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rotura completa del tendón ▪ BMI >35 ▪ Enfermedades reumatológicas sistémicas autoinmunes (enfermedades de tejido conectivo y vasculitis necrotizantes sistémica) ▪ Diabetes mellitus no controlada (Hb glicosilada por encima del 9%) ▪ Desórdenes hematológicos (trombopatía, trombocitopenia) ▪ Anemia con Hb<9) ▪ Tratamiento con inmunosupresores ▪ Infiltración de corticoides locales dentro de los 3 meses de la aleatorización ▪ Antinflamatorios no esteroideos, opioides o corticoides orales dentro de los 15 días anteriores a la inclusión en el estudio ▪ Enfermedad cardíaca severa ▪ Incapacidad de cumplir las visitas de seguimiento, por trabajo o por estar largos periodos fuera de su residencia habitual ▪ Cáncer activo o cáncer diagnosticado en los últimos 5 años ▪ Diagnóstico analítico de hepatitis B, C o infección por HIV ▪ Embarazo o lactancia ▪ Personas que estuvieran tomando una droga en investigación clínica ▪ Sospecha de neuropatía cubital.

Los pacientes fueron tratados y seguidos en el HUC a las 6 semanas, 3, 6 y 12 meses postratamiento, y se les citó para realizar una valoración ecográfica a los 3, 6, 12 y 20 meses.

ii. Diagnóstico clínico

Se realizó por parte de los mismos traumatólogos que valoraron la inclusión de los pacientes.

Epicondilopatía lateral: se basó en la presencia de dolor y máxima molestia a la presión sobre el origen del extensor común en el epicóndilo lateral, dolor a la supinación del antebrazo contra resistencia, extensión activa dolorosa de la muñeca y flexión pasiva dolorosa de la muñeca.

Epicondilopatía medial: se manifestaba por la presencia de dolor distal a la inserción del flexor común e incremento del dolor con la flexión contra resistencia de la muñeca, y dolor con la combinación de extensión contra resistencia del codo con pronación del antebrazo.

iii. Tamaño de muestra

Asumimos que la mejoría relativa con la intervención con PRP fue de 1.43, suponiendo que las diferencias entre PRP y lidocaina fueron similares a las diferencias publicadas con corticoides (Peerbooms JC et al., 2010), y una pérdida de pacientes de aproximadamente un 20%. Un tamaño muestral de 80 pacientes se esperaba que proporcionara una potencia del 80% para detectar cualquier diferencia significativa entre las tasas de éxito de ambos grupos ($P_1=0.93$ y $P_2=0.65$) con un nivel de significancia del 5% con cada brazo, formado por 40 pacientes.

iv. Aleatorización y cegamiento

Un investigador independiente en la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Bizkaia (UIAPB), que no interfiere con el estudio, realizó la aleatorización en bloques de 4, utilizando EPIDA T3.1 y creó envoltorios ciegos con papel de aluminio con los números de asignación de tratamientos. Los envoltorios numerados fueron abiertos el día del tratamiento por el investigador encargado de la preparación del PRP. Todos los médicos (incluidos el traumatólogo encargado de la valoración de los resultados clínicos, el radiólogo encargado de la valoración ecográfica y el estadístico que analizaba los datos), excepto el radiólogo que realizó los procedimientos, desconocían la asignación del tratamiento. Todos los pacientes eran ciegos al tratamiento. La sangre periférica era recogida a todos los pacientes,

y en cada intervención, la jeringa que contenía el tratamiento era envuelta con papel para ocultar la visualización de su contenido.

C. PROCEDIMIENTO DE TENOTOMÍA HÚMEDA ECOGUIADA (ARTÍCULOS I Y II)

Practicamos el procedimiento con el paciente en decúbito supino, con el codo flexionado 110° y el antebrazo en pronación, en el caso de la epicondilopatía lateral, y en supinación en el caso de la epicondilopatía medial. Utilizamos guía ecográfica con un ecógrafo Esaote MyLab 70 XVG (Esaote S.p.A Genoa, Italy), utilizando una sonda multifrecuencia de 4-13 MHz. Todas las tenotomías fueron realizadas por un único radiólogo con más de 20 años de experiencia en ecografía intervencionista musculoesquelética. Se siguió un procedimiento estéril, similar a cualquier otro procedimiento intervencionista musculoesquelético. Se infiltró el tejido graso subcutáneo suprayacente al epicóndilo, de manera tangencial al plano del epicóndilo, de distal a proximal, con 2 ml de lidocaina con una aguja hipodérmica de 20 gauges. A continuación y sin retirar la aguja retiramos la jeringa de lidocaina y conectamos la del tratamiento (PRP o lidocaina), procediendo a insertar la aguja dentro del tendón, de forma paralela a su eje largo, de distal a proximal. El tendón fue repetidamente fenestrado (de 15 a 25 veces), redirigiendo la aguja en diferentes direcciones, con especial énfasis en los focos hipoecogénicos más vascularizados, hasta percibir un reblandecimiento del tejido. Además de fenestrar el tendón, se actuó con la punta de la aguja sobre la entesis, erosionando el periostio. Simultáneamente se infiltró el inyectable en los focos hipoecogénicos y áreas adyacentes. Los volúmenes inyectados fueron 4,23 +/- 1,09 mL (rango de 1-5) de lidocaina y 4,47 +/- 1,11 mL (rango de 1-5) de PRP. Al de 2 semanas se realizó una segunda intervención, con menos fenestraciones (10) y sin erosionar el periostio. Los volúmenes infiltrados en esta segunda intervención fueron de 4,18 +/- 1,14 mL (rango de 1-5) de lidocaina y 4,53 +/- 0,88 mL (rango de 2-5) de PRP. No hubo diferencias entre los volúmenes inyectados. Tras el procedimiento a los pacientes se les recomendó reposo las siguientes 48 h y evitar levantar pesos. Los pacientes no siguieron ningún programa de ejercicios posprocedimiento, pero modificaron sus ocupaciones y redujeron actividad física a demanda.

D. PRP VS LIDOCAINA ASOCIADA A LA TENOTOMÍA (ARTÍCULOS I Y II)

Los grupos experimental y control recibieron dos tenotomías percutáneas ecoguiadas combinadas respectivamente con PRP o lidocaina, en dos sesiones separadas por 2 semanas.

i. Lidocaina

Se empleó lidocaina al 1%, 2 cc para fines anestésicos en la infiltración peritendón, y 1-5 cc en la infiltración intratendinosa combinada con la tenotomía. Se empleó un volumen de 4,23 +/- 1,09 mL (1-5) en la primera sesión, y 4,18 +/- 1,14 mL (1-5) en la segunda sesión.

ii. Preparación del PRP

24 ml de sangre periférica (distribuidos en 3 tubos de 9 ml conteniendo 0,9 ml de citrato sódico, Vacuette, Greiner BioiOne, Switzerland) fueron recogidos a todos los pacientes en cada intervención. El PRP puro (libre de leucocitos) fue preparado mediante una única centrifugación a 570G durante 6 minutos, y la capa de plasma fue retirada, bajo flujo laminar, evitando la aspiración de la capa leucocitaria, siguiendo nuestros procedimientos estandar habituales. El plasma se mantuvo a temperatura ambiente hasta la intervención; el retraso entre la extracción sanguínea y la administración del plasma no fue superior a 4 horas. Para evitar lípidos sanguíneos en el PRP, los pacientes estuvieron en ayunas o siguieron una dieta pobre en grasas durante las 6 hora previas a la extracción. Hecho eso, obtuvimos aproximadamente 6-8 ml de PRP puro (sin leucocitos) sin leucocitos detectables, y un moderado enriquecimiento de plaquetas (2.30+/-0.68 veces la cantidad basal en sangre periférica). En la sala de radiología intervencionista, el PRP era activado con ClCa_2 (concentración final de 22,5 mM) antes de cargar 5 ml en una jeringa tipo luer-lock de 10 ml. Se empleó un volumen de 4,47 +/- 1,11 mL (1-5) en la primera sesión, y 4,53 +/- 0,88 mL (2-5) en la segunda sesión.

No hubo diferencias significativas en los volúmenes empleados de PRP y lidocaina.

E. VARIABLES DE EVOLUCIÓN CLÍNICA

Las mediciones del estudio incluían la versión española [Hervás, 2006] de la escala de resultados comunicados por el paciente Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH-E, versión española del DASH, institute for Work&Health 2006), los resultados de dolor se obtienen con la escala visual analógica (VAS).

El DASH es un cuestionario relleno por el paciente, basado en la valoración subjetiva por el paciente, de los síntomas y habilidades para desarrollar actividades del día a día en la última semana. El rango de puntuaciones posible es de 0 (mejor) a 100 (peor). El cuestionario fue suministrado a los pacientes en el estudio basal y durante las visitas de seguimiento a las 6 semanas, 3, 6, 12 y 20 meses.

La puntuación del DASH se calculó así: $DASH \text{ puntuación} = ((\text{suma de } n \text{ respuestas}/n) - 1) \times 25$, donde n es igual al número de respuestas completas.

Se consideró que consiguieron una mejoría clínica relevante, como al menos una reducción en el cuestionario del DASH-E, de al menos un 25% respecto al basal (Franchignoni F et al., 2014), a 6 semanas, y 3, 6, 12 y 20 meses. Examinamos si las tasas de éxito terapéutico (porcentaje de pacientes respondedores) para el PRP eran estadísticamente diferentes a las de la lidocaina.

Se determinó el número (porcentaje) de pacientes que alcanzó una mejoría clínica relevante del dolor (mayor del 25%), según la escala Likert de 0-10 (VAS-P), a las 6 semanas, y a los 3, 6, 12 y 20 meses.

F. CARACTERIZACIÓN ECOGRÁFICA

Todas las exploraciones ecográficas se realizaron con el paciente en decúbito supino, con el codo flexionado 110º, y el antebrazo en pronación (epicondilopatía lateral) o supinación (epicondilopatía medial), con un ecógrafo Esaote MyLab 70 XVG (Esaote S.p.A Genoa, Italy), utilizando una sonda lineal multifrecuencia de 4 a 13 MHz. Los tendones fueron examinados en los planos coronal y axial. La ecotextura fue clasificada como: normal (0), hipoecogenicidad discreta (1) (<1/3 de la sección del tendón), moderada (2) (entre 1/3 y 2/3) o severa (3) (> de 2/3), y rotura parcial (4). La rotura parcial se medía en los 2 planos. Esta clasificación fue adaptada de Finnoff JT et al., 2011. (Fig. 22).

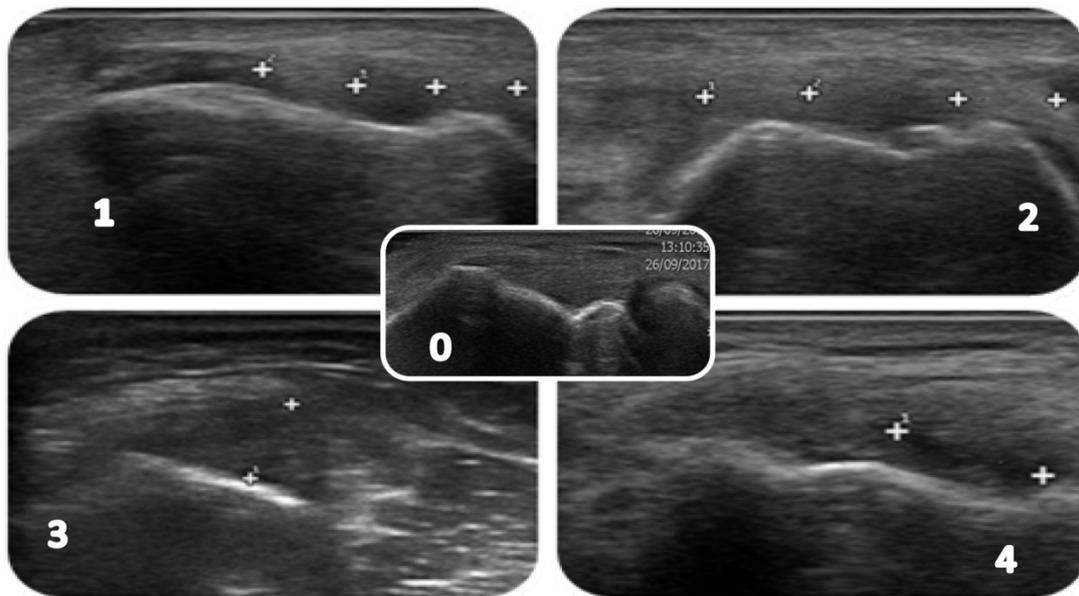


Figura 22. Clasificación del grado de hipoecogenicidad del tendón Normal (0), hipoecogenicidad discreta (1) ($<1/3$ de la sección del tendón), moderada (2) (entre $1/3$ y $2/3$) o severa (3) ($>$ de $2/3$), y rotura parcial (4) (adaptada de Finnoff JT et al., 2011).

También valoramos la vascularización utilizando Power Doppler con una frecuencia de repetición de pulso (PRF) en el rango de 370 a 750 Hz. La neovascularización se clasificó en 3 categorías: ausencia de vasos (0), uno o dos neovasos en superficie tendinosa (1), neovasos intratendinosos (2).

Además se analizó el grosor del tendón de manera comparativa con el contralateral, obteniendo una imagen coronal especular de ambos tendones, en una misma foto, midiendo con marcadores electrónicos el máximo diámetro en mm en la base del epicóndilo lateral o medial, donde la cortical del hueso pierde la oblicuidad antero-posterior, y hace meseta con el transductor alineado con el eje largo del tendón lesionado y contralateral. Un marcador en la interfase osteo-tendinosa previa a la entesis, donde el tendón mantiene todo su grosor, aproximadamente a 5 mm de la interlinea articular radio-humeral, en el caso del epicóndilo y cubito-humeral, en el caso de la epitroclea. Y otro marcador en la superficie tendinosa, donde se evidencia el máximo grosor (Clarke AW, 2010). Para minimizar la variabilidad entre diferentes individuos, y en el mismo individuo derivada de la dominancia, se utilizó para los análisis la relación entre ambas medidas (**Fig. 23D**)

También se recogió la presencia de irregularidad cortical, calcificaciones intratendinosas y presencia de entesofitos. (**Figura 23**)

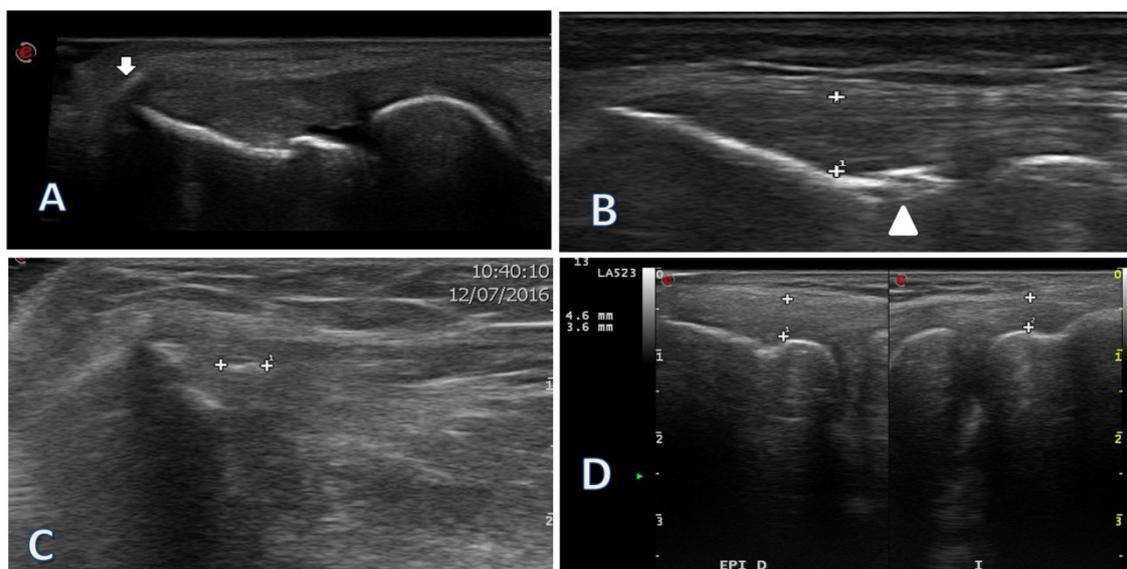


Figura 23. Características ecográficas de la tendinopatía A entesofito (flecha), B irregularidad cortical (marcador), C calcificación intratendinosa (entre cursores) y D diámetro aumentado frente a contralateral.

Se grabaron imágenes representativas basales (antes de las tenotomías), y se repitieron las valoraciones a los 3, 6, 12 meses tras el tratamiento. Se almacenaron en un sistema de almacenamiento y comunicación de imágenes (PACS) del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Cruces.

G. VALORACIÓN CLÍNICA Y ECOGRÁFICA DURANTE UN PERIODO DE SEGUIMIENTO DE 20 MESES. (ARTÍCULO IV)

Se realizó un subestudio prospectivo dentro del ensayo clínico descrito, para aquellos pacientes que mantenían el ciego para el tipo de adyuvante asignado. La valoración ecográfica de la ecotextura se realizó según lo descrito en el apartado D. Cuando existía una rotura parcial, se medía en los dos planos, coronal y axial. La vascularización se analizó con Power Doppler con frecuencia pulsada de repetición (PRF) ajustada a 500 HZ, y para detectar mejor las posibles diferencias, se establecieron 5 grados: ausencia de vasos (0), uno o dos vasos en la superficie tendinosa (1), pocos, de uno a cuatro vasos intratendinosos (2), de cinco a ocho vasos intratendinosos (3) y ovillo vascular (4) (Figura 24)

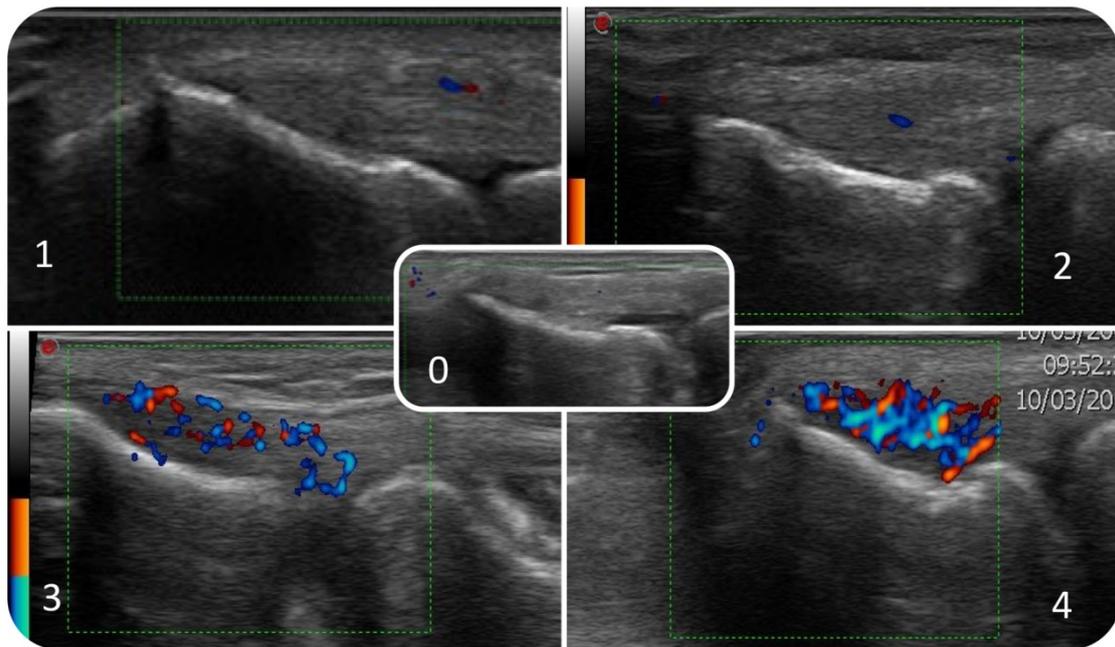


Figura 24. Patrones de vascularización: ausencia de vasos (0), uno o dos vasos en la superficie tendinosa (1), pocos, de uno a cuatro vasos intratendinosos (2), de cinco a ocho vasos intratendinosos (3) y ovillo vascular (4)

Se obtuvieron imágenes representativas basales (previo a las tenotomías) y se repitieron las medidas a los 3, 6, 12 y 20 meses ($20,57 \pm 2,68$) y se almacenaron utilizando un sistema de almacenamiento y comunicación de imágenes (PACS) del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Cruces, para su evaluación.

Los resultados ecográficos fueron evaluados por 2 radiólogos experimentados (ciegos a la asignación del tratamiento), utilizando el mismo ecógrafo y algoritmo de estudio. Otro radiólogo senior analizó de forma independiente las imágenes ecográficas almacenadas. Las discordancias interobservador entre los análisis fueron revisados y acordadas. Se midió la M -kappa para conocer la concordancia interobservador.

Los resultados clínicos en este subestudio se hicieron mediante mediciones seriadas de los cuestionarios DASH-E y VAS-P, a los 3, 6, 12 y 20 meses.

H. VALORACIÓN DE SEGURIDAD

Los pacientes fueron instruidos para anotar cualquier reacción adversa y medicación consumida, esté o no relacionada con la intervención, en un diario del

paciente, que se recogía en cada visita hospitalaria, suministrándole uno nuevo tras las mismas. El investigador evaluó y recogió la frecuencia, severidad, intensidad, expectativa, relación causal y duración de los eventos adversos, y la tasa de eventos adversos, y los comparó en los dos grupos.

Paracetamol fue la única droga permitida para aliviar el dolor.

I. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se resumen como media y desviación estándar para las variables con distribución normal, y como medianas y rangos inter-cuartiles para las variables de distribución no paramétrica. Para las variables categóricas utilizamos frecuencias y porcentajes.

Para evaluar los efectos globales del tratamiento, [tenotomía + PRP] y [tenotomía + lidocaína], se utiliza un análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat), comparando los cambios en los niveles de función y dolor entre los 2 grupos durante los 12 meses de evolución. No se utiliza ningún método de imputación para manejar los datos perdidos. Para confirmar la comparabilidad de ambos grupos antes de recibir tratamiento, se utiliza el Test T de Student para las variables continuas, (dado que la distribución de datos es paramétrica en ambos grupos), y el test χ^2 para las variables categóricas. El test de Spearman se utiliza para valorar la asociación entre las variables de resultados.

Para evaluar las diferencias entre los grupos de PRP y lidocaína, utilizamos los modelos lineales mixtos generalizados, con o sin ajuste, considerando las 4 medidas repetidas de seguimiento para cada paciente. Se incluyeron el tratamiento, el tiempo de medida y la interacción del tratamiento con el tiempo como efecto fijo en los modelos. Los pacientes se incluyen como efectos aleatorios en la intercepción de las diferentes medidas repetidas. El tiempo de evolución se consideró como una variable categórica sin autocorrelación con un individuo. Se eligen estas opciones, porque se ajustan mejor a nuestros datos. El efecto global del tratamiento se evalúa midiendo la interacción entre el tratamiento y el tiempo de medida. Adicionalmente, estos modelos también se ajustan a los valores basales de las variables de resultados, factores socio-demográficos y de riesgo, potencialmente determinantes de dolor y función. Igualmente, para simplificar la estructura de los efectos fijos, se usa los test de proporción de máxima probabilidad siguiendo estrategias de tanteo (hacia atrás, hacia delante y paso a paso). Se calcula la relación de probabilidades (odds ratio) ajustados y desajustados

con un intervalo de confianza (IC) del 95% y las diferencias medias con un IC del 95% para las variables de resultados categóricas y continuas, respectivamente.

Se utilizan los contrastes planeados para determinar si los cambios en el grupo del PRP, entre los datos basales y cada uno de los seguimientos, fueron diferentes de los observados en el grupo de lidocaina. Para todos los contrastes, $p < 0.05$ fue considerado el criterio de significación.

Se realizó un cálculo de potencia *post hoc*, basado en los modelos de efectos mixtos longitudinales ajustados al tamaño final de la muestra, variabilidad y agrupación actual de los datos, para detectar diferencias con pequeños (desviación estándar de 0.2), medio (desviación estándar de 0.5) y grandes (desviación estándar de 0.8) tamaños del efecto entre los dos grupos a comparar. Todos los análisis fueron realizados con la *versión 9.4 del paquete estadístico SAS*.

i. Predictores de evolución clínica tras tenotomía en pacientes con epicondilopatía recalcitrante (Artículo III).

El análisis de los resultados fue hecho mediante un análisis tipo intención de tratar (intent-to-treat). Los datos cuantitativos con una distribución normal fueron descritos como la media +/- desviación estándar y el intervalo del 95% de confianza para las medias, la normalidad de la distribución fue evaluada por el test de Kolmogorov-Smirnov. Las frecuencias absolutas y relativas se utilizaron para describir las variables cualitativas. Los test de Cramer y Pearson se utilizaron para valorar la asociación entre las variables nominales y continuas. Desarrollamos un análisis lineal mixto de efectos, de la relación entre características ecográficas pre-tratamiento y los cambios en el dolor y función durante un año de seguimiento, considerando las medidas repetidas para cada paciente. No hubo diferencias clínicas entre los dos inyectables (adyuvantes) utilizados durante la tenotomía; el valor p en el modelo multivariable para inyectable tiempo-inyectable para el DASH fue $p=0,466$ y $p=0,702$, respectivamente, y $p=0,272$ y $p=0,487$ para el VAS-P.

Los grupos tenían similares características basales socio-demográficas, clínicas y ecográficas, por eso, para el propósito de este sub-estudio, todos los pacientes se englobaron en un solo grupo. Como efectos fijos, introdujimos el tipo de inyectable, las características ecográficas y el tiempo de seguimiento (en términos de interacción). Los pacientes fueron incluidos como efectos aleatorios en el estudio longitudinal de medidas repetidas. Se ha hecho considerando que cada medida es una categoría y sin auto-correlación con el individuo. Estas opciones fueron elegidas, dado que proporcionaban un mejor encaje a nuestros datos. Los

determinantes de dolor y funcionalidad incluyeron factores socio-demográficos y clínicos basales. Del mismo modo, para simplificarla estructura de los efectos fijos, los test de tasa de probabilidad fueron utilizados siguiendo estrategias de hacia delante, hacia atrás y paso a paso (criterio de significación $p < 0,05$). Los coeficientes β y los intervalos de confianza del 95% fueron desarrollados para estimar la fuerza de las asociaciones. No se utiliza ningún método de imputación para manejar los datos perdidos. Todos los análisis se realizan utilizando el paquete estadístico SAS.

ii. Análisis de resultados clínicos y variables ecográficas durante un periodo de seguimiento de 20 meses. (Artículo IV)

Los datos se muestran como las medias con las desviaciones estándar y frecuencias. El test de Levene se utilizó para valorar la homogeneidad de la varianza. Las diferencias iniciales entre grupos se valoran con un test t de doble muestra. Las comparaciones de los datos categóricos se realizan con el test χ^2 de Pearson. Se utilizan modelos lineales mixtos generalizados para estimar los cambios en los resultados ecográficos y clínicos, y evaluar las diferencias entre los grupos de tratamiento [tenotomía + PRP] y la [tenotomía + lidocaina] durante 20 meses. El tratamiento, el tiempo de medida y la interacción del tratamiento-tiempo, se incluyen como efectos fijos en los modelos. Los pacientes se incluyen como efectos aleatorios en la intersección de las diferentes medidas repetidas. Este proceso se realiza asumiendo que cada medida es una categoría, sin correlacionarlo con un individuo. El efecto global del tratamiento se valora analizando la interacción entre el tratamiento y el tiempo de medida. Adicionalmente, estos modelos se ajustan a los valores basales de las variables de resultados, factores socio-demográficos y de riesgo. Del mismo modo, para simplificar la estructura de los efectos fijos, se utilizan las pruebas de tasa de máxima probabilidad siguiendo estrategias de tanteo (*adelante, atrás y paso a paso*). Los test de Spearman se utilizan para valorar la asociación entre las variables ecográficas y clínicas. No se utiliza ningún método de imputación para manejar los datos perdidos. Todos los análisis fueron realizados utilizando las aplicaciones PROC MIXED y GLIMMIX del paquete estadístico SAS 9.4.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

A. PLASMA RICO EN PLAQUETAS VERSUS LIDOCAINA COMO ADYUVANTES DE LA TENOTOMÍA, EN PACIENTES CON EPICONDILOPATÍA: ENSAYO CONTROLADO Y ALEATORIZADO (ARTÍCULOS I Y II).

i. Flujo de pacientes.

La figura 25 representa el flujo de pacientes a lo largo del ensayo. Se reclutaron 80 pacientes entre 2014 y 2017, que reuniendo todos los criterios de inclusión, fueron aleatoriamente distribuidos en 2 grupos: [tenotomía + PRP] y [tenotomía + lidocaina]. 4 pacientes en el grupo del PRP y 1 en el de lidocaina salieron del estudio antes del tratamiento por las siguientes razones: accidente de caballo (1), preferencia por la opción quirúrgica (1), programado para cirugía de cadera (1), ausencia de dolor el día de la primera intervención, y rechazo de la intervención sin motivo (1). Un paciente en el grupo el PRP y 3 en el de lidocaina recibieron solo la primera intervención y rechazaron recibir la segunda porque encontraron el procedimiento muy doloroso. Un total de 71 pacientes fueron tratados. Durante el estudio, se perdió un paciente tratado con PRP tras la primera visita de seguimiento a las 6 semanas, y 4 (3 del grupo de lidocaina y 1 del de PRP) se perdieron tras la valoración de los 6 meses. También tuvimos pérdida de datos adicionales por 2 razones principales: la primera que muchos pacientes no rellenaron el DASH-E correctamente (es decir menos de 25 contestaciones sobre 30 preguntas, haciendo el DASH-E inválido para su análisis). La segunda, que muchos pacientes atendidos primeramente en el Servicio de Radiodiagnóstico para el seguimiento, fallaron al completar la visita en la consulta de traumatología, que era donde se recogían los datos clínicos (DASH-E).

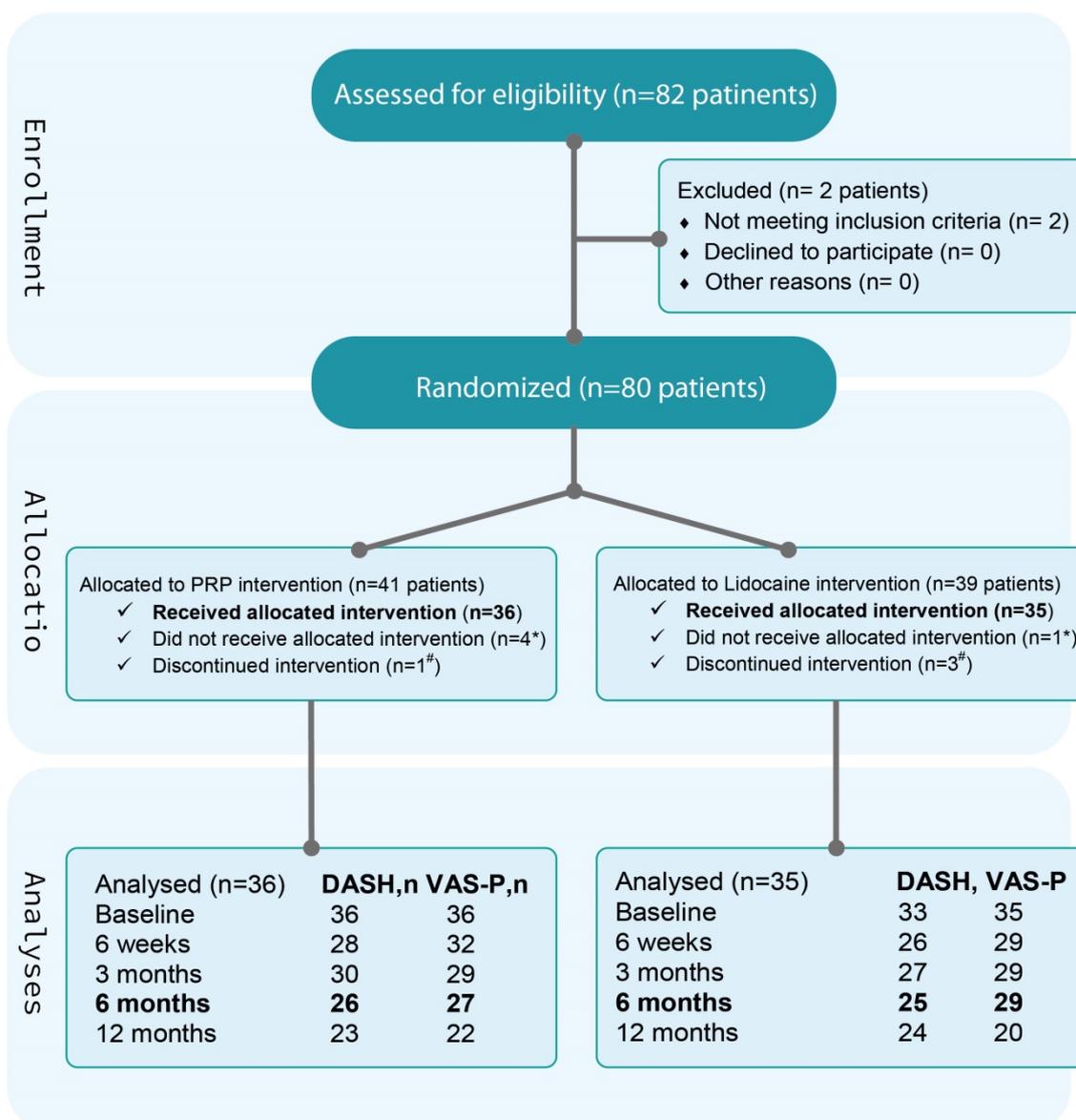


Figura 25. Diagrama de flujo de los pacientes. * No recibieron la intervención asignada porque: accidente de caballo (1), preferencia por la opción quirúrgica (1), programado para cirugía de cadera (1), ausencia de dolor el día de la primera intervención, y rechazo de la intervención sin motivo (1) # No prosiguieron el tratamiento por dolor postenotomía.

ii. Variables clínicas y demográficas

Las características clínicas y sociodemográficas basales estaban bien balanceadas (se muestran en la **tabla VII**).

La asociación entre el dolor y la función se incrementó a lo largo del seguimiento de un modo similar en ambos grupos (ver **tabla VIII**).

Tabla VII. Características sociodemográficas, clínicas y ecográficas en ambos grupos.

Variable	Lidocaine (N=35)		PRP (N=36)	
Age, n M±SD	35	48.26±7.64	36	50.80±6.73
Gender, no. (%)				
Male	19	(54.3)	14	(38.9)
Female	16	(45.7)	22	(61.1)
Manual worker, no. (%)				
No	10	(29.4)	11	(28.2)
Yes	24	(70.6)	25	(71.8)
Throwing sports, no. (%)				
No	29	(87.9)	33	(94.3)
Yes	4	(12.1)	2	(5.7)
Other sports, no. (%)				
No	20	(60.6)	22	(62.9)
Yes	13	(39.4)	13	(37.1)
BMI, n M±SD	34	26.05±3.15	36	25.58±4.19
Hypercholesterolemia, no. (%)				
No	29	(82.9)	34	(94.4)
Yes	6	(17.1)	2	(5.6)
Hypercholesterolemia treatment,				
No	31	(88.6)	35	(97.2)
Yes	4	(11.4)	1	(2.8)
Diabetes, no. (%)				
No	34	(97.1)	36	(100.0)
Yes	1	(2.9)	0	(0.0)
Diabetes treatment,				
No	34	(97.1)	36	(100.0)
Yes	1	(2.6)	0	(0.0)
Hyperuricemia, no. (%)				
No	35	(100.0)	36	(100.0)
Tendon involvement, no. (%)				
Lateral	31	(88.6)	29	(80.6)
Medial	4	(11.4)	7	(19.4)
Location, no. (%)				
Left	9	(25.7)	15	41.7
Right	26	(74.3)	21	58.3
Neovascularization, no. (%)				
No neovascularization	7	(20.0)	6	(16.7)
Neovessels on the tendon surface	2	(5.7)	3	(8.3)
Intratendinous neovessels	26	(74.3)	27	(75.0)
Echotexture grading scale, no. (%)				
Normal	3	(8.6)	1	(2.8)
Hypoechoogenicity <1/3 of the tendon	2	(5.7)	4	(11.1)
Hypoechoogenicity >1/3 and <2/3	10	(28.6)	11	(30.6)
Hypoechoogenicity >2/3	15	(42.9)	17	(47.2)
Partial-thickness tear	5	(14.3)	3	(8.3)
Calcifications, no. (%)				
No	28	(80.0)	32	(91.4)
Yes	7	(20.0)	3	(8.6)
Tendon thickness, n M±SD	35	1.16±0.21	36	1.17±0.21
DASH-E, n M±SD	33	44.06±14.05	36	44.74±17.09
VAS-P, n M±SD	35	5.87±1.52	35	5.91±1.78

Tabla VIII. Asociación entre el DASH-E y el VAS-P por el tratamiento. Sin itálicas lidocaina, con itálicas PRP * p<0.05.

		DASH-E				
		Basal	6wk	3m	6m	12m
VAS-P	Basal, r (n)	0.28* (33) 0.52* (35)	0.59* (25) 0.26 (28)	0.42* (26) 0.28 (27)	0.46* (25) 0.24 (25)	0.16 (25) 0.25 (24)
	6wk, r (n)	0.26 (28) 0.34 (32)	0.70* (24) 0.83* (28)	0.63* (24) 0.67* (25)	0.48*(22) 0.47* (23)	0.37 (24) 0.45* (22)
	3m, r (n)	0.23 (27) 0.21 (29)	0.53* (23) 0.60* (24)	0.74* (25) 0.79* (27)	0.63* (23) 0.77* (23)	0.51*(23) 0.76* (20)
	6m, r (n)	0.34* (27) 0.20 (27)	0.56* (22) 0.63* (22)	0.67* (23) 0.84* (25)	0.94* (24) 0.88* (23)	0.73* (23) 0.79* (21)
	12m, r (n)	0.11 (24) 0.07 (23)	0.32 (21) 0.42*(18)	0.34 (22) 0.50*(21)	0.64* (21) 0.63* (20)	0.91* (24) 0.77* (20)

iii. Resultados clínicos

Se definió el tratamiento como satisfactorio, como una reducción de más del 25% en el DASH-E o VAS-P tras un año. La **tabla IX** muestra la tasa de pacientes que cumplió estos criterios para cada medida. Una alta tasa de pacientes mostró un incremento de función y una reducción de dolor tras los 12 meses de seguimiento.

Se obtuvieron datos de mejoría de función en 25 (71.43 %) y 24 (68.5%) pacientes del grupo de lidocaina y 26 (72.22%) y 25 (69.44%) pacientes del grupo del PRP, a los 6 y 12 meses, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre ambas terapias en términos de tasa de pacientes que alcanzaron la diferencia mínima clínicamente importante en la recuperación funcional a los 6 y 12 meses tras el tratamiento (**Tabla IX**). Las diferencias en el porcentaje de éxito entre [tenotomía + lidocaina] y [tenotomía + PRP] fue -1.94 % (95% CI, -30.46 a 26.59) a los 6 meses y -6.03% (95% CI, -35.98 a 23.90) a los 12 meses.

En el caso del dolor, las frecuencias de reducción del mismo fueron 29 (82.85%) y 25 (71.43%) en el grupo de la lidocaina y 26 (72.22%) y 22 (61.11%) en el grupo del PRP. Del mismo modo, no hubo diferencias significativas entre los adyuvantes de la tenotomía (lidocaina vs. PRP) en la tasa de pacientes que alcanzaron una reducción de dolor clínicamente importante, ni en el porcentaje de éxitos a los 6 meses, -10.56%;(95% CI, -33.01 a 11.89) y a los 12 meses, -11.51%; (95%CI, -32.29 a 9.27).

Las diferencias entre los dos grupos a corto plazo, tampoco fueron estadísticamente significativas. Las diferencias en el porcentaje de pacientes con mejor funcionalidad a las 6 semanas fue 7.53% (95% CI, -27.62 a 42.67) y a los 3 meses fue 26.62% (95% CI, -0.82 a 54.06). La diferencia en el porcentaje de pacientes con reducción del dolor superior al 25% a las 6 semanas fue del 21.70% (95%CI, -8.63 a 52.02) y 20.81% (95% CI, -6.84 a 48.47) a los 3 meses.

Básicamente, el curso a lo largo del tiempo fue diferente entre tratamientos. En el grupo del PRP, el incremento en la tasa de pacientes que alcanzó mejoría funcional y reducción del dolor, fue más estable que el del grupo de lidocaina, que alcanzó meseta a los 3 meses. Es más, no hubo una evidencia significativa de que los factores controlados de los pacientes modificaran los efectos del tratamiento. Cuando los datos se ajustaron por factores de confusión, ambos grupos mostraron un incremento de función y una reducción del dolor a los 12 meses de seguimiento, sin diferencias significativas entre el PRP y la lidocaina (ver **Fig. 26** y **Tabla IX**). No hubo diferencias entre la lidocaina y el PRP en los valores del DASH-E y VAS-P a lo largo del tiempo (**Fig. 27 A-B**).

La potencia calculada estimada con nuestros actuales datos, para pequeñas, moderadas y grandes diferencias para el DASH-E fue de 0.12, 0.26 y 0.93, respectivamente. Del mismo modo, las potencias estimadas para el VAS-P fueron de 0.18, 0.81 y 0.99, respectivamente.

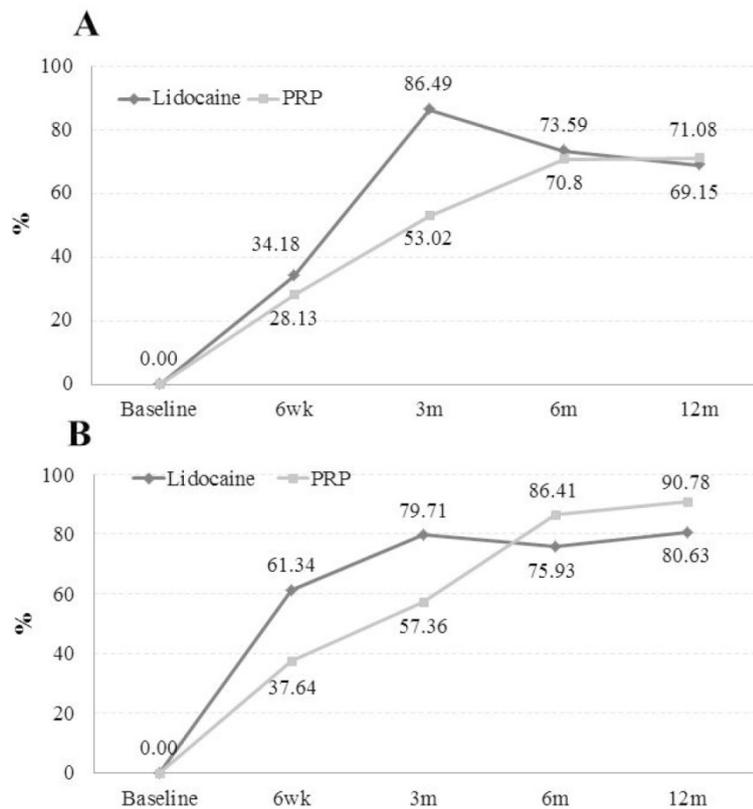


Figura 26. Porcentaje de pacientes con una mejoría superior al 25% de reducción del DASH-E (A) y del VAS-P (B) durante un año de seguimiento, tras ajustar los datos a la vascularización basal. DASH-E, versión española del cuestionario de incapacidad de brazo, hombro y mano; VAS-P, escala visual analógica de dolor; m, mes.

Tabla IX. Tabla IX. Medidas de resultados y diferencias entre grupos

Outcome	Unadjusted change			Odds Ratio (95% CI)	
	Lidocaine	PRP	Treatment -time Measurement interaction (p-value)	Unadjusted	Adjusted ^a
<i>% meeting DASH-E improvement- no. /total no. (%)</i>			.307		
6-7 weeks	11/24 (45.83)	10/28 (35.71)		1.37 (0.31 to 6.04)	1.33 (0.31 to 5.71)
3 months	20/24 (83.33)	17/29 (58.62)		4.73 (0.86 to 26.08)	5.67 (0.98 to 32.74)
6 months	18/25 (72.00)	19/26 (73.08)		0.90 (0.17 to 4.60)	1.15 (0.22 to 5.95)
12 months	17/24 (70.83)	19/25 (76.00)		0.71 (0.13 to 3.84)	0.91 (0.17 to 4.88)
<i>% meeting VAS-P improvement- no. /total no. (%)</i>			.105		
6-7 weeks	19/30 (63.33)	13/31 (41.94)		2.42 (0.67 to 8.76)	2.67 (0.74 to 9.68)
3 months	22/29 (75.86)	16/28 (57.14)		2.78 (0.68 to 11.38)	2.92 (0.71 to 12.04)
6 months	21/29 (72.41)	22/26 (84.62)		0.48 (0.10 to 2.37)	0.50 (0.10 to 2.48)

12 months	19/25 (76.00)	20/22 (90.91)		0.35 80.06 to 2.51)	0.42 (0.06 to 3.03)
<i>Median DASH-E scores (IQR)</i>			.429		
6-7 weeks	30.17 (30.0)	40.59 (34.86)		NA	NA
3 months	16.49 (29.04)	31.73 (34.94)		NA	NA
6 months	12.93 (28.44)	14.25 (26.66)		NA	NA
12 months	7.50 (31.15)	9.17 (24.17)		NA	NA
<i>Median VAS-P scores (IQR)</i>			.441		
6-7 weeks	4.00 (3.00)	4.25 (4.75)		NA	NA
3 months	2.00 (2.50)	4.00 (5.00)		NA	NA
6 months	2.00 (4.40)	2.00 (3.50)		NA	NA
12 months	2.00 (3.50)	2.00 (4.00)		NA	NA

^a % meeting DASH-E and VAS-P improvement were adjusted for the degree of vascularization before treatment. NA not applicable.

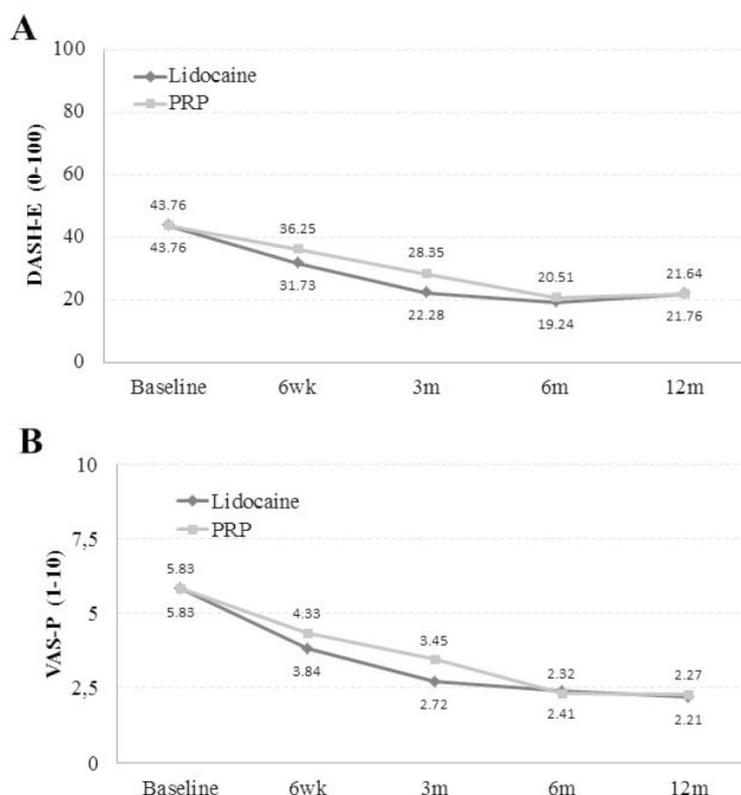


Figura 27. Cambios del DASH-E y el VAS-P a lo largo del tiempo, tras ajustar los datos a los valores basales del estado vascular e hipercolesterolemia.

DASH-E, versión española del cuestionario de incapacidad de brazo, hombro y mano; PRP, plasma rico en plaquetas; VAS-P, escala visual analógica de dolor; m, mes.

iv. Seguridad

23 efectos adversos en 12 pacientes (6 pacientes de cada grupo de tratamiento) fueron comunicados como seguro (n=22) o probablemente (n=1) relacionados con el tratamiento. El dolor u la inflamación fueron los más frecuentemente comentados a las 6 semanas de la tenotomía. Además, a lo largo de los 12 meses de seguimiento, un total de 593 eventos fueron reportados como improbablemente o no relacionados con el tratamiento. Incluyeron cefalea, migrañas, lumbalgia, dolor de hombro, molestias gastrointestinales, y alergias, siendo el resfriado y la gripe los más frecuentes entre otros. No hubo diferencias entre los efectos adversos entre los dos grupos.

B. PREDICTORES DE RESULTADOS DE LA TENOTOMÍA EN PACIENTES CON EPICONDILOPATÍA RECALCITRANTE. (ARTÍCULO III)

i. Participantes

Se incluyeron en este análisis un total de 71 pacientes y 74 codos. Se muestran en la **tabla X** las características sociodemográficas y clínicas basales. 3 hombres fueron tratados bilateralmente: 2 tenían una epicondilopatía lateral en ambos codos y uno tenía una epicondilopatía medial en ambos codos. En todos los pacientes el tendón contralateral se trató tras completar 1 año de seguimiento del otro tendón.

La edad media fue de 49.48 (7.16) años y el 53.52% fueron mujeres. 60 pacientes (84.5%) tenían una tendinopatía del epicóndilo lateral (62 codos de tenista) y 11 pacientes (15.5%) tuvieron una tendinopatía del epicóndilo medial (12 codos de golfista).

El trabajo más frecuente fue labores de hogar (15.22%) y limpiador industrial (9.12%). Además el 70.83% de los individuos fue catalogado como trabajador manual.

Respecto a los factores metabólicos, el índice corporal medio (ICM) fue de 25.89 (3.69). El 10.81% de los pacientes estaba diagnosticado de hipercolesterolemia, el 1.35% de hipotiroidismo y el 1.35% de diabetes. El diagnóstico previo más frecuente fue el de hipertensión (12.16%) y alergias (4.05%). 4 pacientes con hipertensión, estaban tomando atorvastatina. Dada la potencial influencia de todos los factores demográficos y clínicos (es decir patologías concomitantes y toma de medicación), estas variables fueron consideradas como posibles factores de confusión en un análisis multivariable

Tabla X. Características sociodemográficas y clínicas basales incluidas en el análisis.

Variable		
Age, n M±SD	71	49.48±7.16
Gender, no. (%)		
Male	33	(46.5%)
Female	38	(53.5%)
Manual worker, no. (%)		
No	20	(28.2%)
Yes	51	(71.8%)
Throwing sports, no. (%)		
No	63	(91.4%)
Yes	6	(8.6%)
Other sports, no. (%)		
No	41	(60%)
Yes	28	(40%)
BMI, n M±SD	25	89±3.69
Hipercholesterolemia, no. (%)		
No	63	88.7%
Yes	8	11.3%
Hypercholesterolemia treatment,		
No	66	93%
Yes	5	7%
Hypothyroid disease, no. (%)		
No	70	98.6%
Yes	1	1.4%
Hypothyroidism treatment		
No	70	98.6%
Yes	1	1.4%
Diabetes, no. (%)		
No	70	98.6%
Yes	1	1.4%
Diabetes treatment,		
No	70	98.6%
Yes	1	1.4%
Hyperuricemia, no. (%)		
No	71	100%
Yes	0	

Las características ecográficas basales se muestran en la **tabla XI y figura 28**. Se han observado asociaciones significativas entre la ecotextura y la vascularización ($\chi^2(8)=16.71$; $p=0.033$; Cramer's $V=0.43$).

No se han apreciado asociaciones significativas entre la vascularización y el dolor basal ($F=1.56$, $p=0.216$) o el DASH basal ($F=0.21$; $p=0.809$).

Antes del tratamiento, se observó una diferencia significativa en la neovascularización entre el extensor radial breve del carpo (ERBC) y los tendones flexo-pronadores; los últimos mostraron una vascularización más reducida ($p<0.001$).

Tabla XI. Características ecográficas basales incluidas en el análisis.

Tendon involvement, no. (%)		
Lateral	62	83.8%
Medial	12	16.2%
Location, no. (%)		
Left	25	33.8%
Right	49	66.2%
Neovascularization, no. (%)		
No neovascularization	13	17.6%
Neovessels on the tendon surface	6	8.1%
Intratendinous neovessels	55	74.3%
Echotexture grading scale, no. (%)		
Normal	4	5.4%
Hypoechoogenicity <1/3 of the tendon	7	9.5%
Hypoechoogenicity >1/3 and <2/3	22	29.7%
Hypoechoogenicity >2/3	33	44.6%
Partial-thickness tear	8	10.8%
Intratendinous calcifications, no. (%)		
No	63	86.3%
Yes	10	13.7%
Enthesophytes, no. (%)		
No	28	37.8%
Yes	46	62.2%
Cortical irregularities, no. (%)		
No	36	49.3%
Yes	37	50.7%
Tendon thickness ratio, n M±SD	74	1.16±0.21

ii. Función y dolor a lo largo del tiempo

Los valores de DASH y VAS-P se reducen a lo largo del tiempo (ver **tabla XII**). Respecto al DASH, se observó una mejoría progresiva estadísticamente significativa hasta los 6 meses, sin conseguir mejorar más entre los 6 y los 12 meses

($T(218) = -0.48$, $p=0.631$). Resultados similares se vieron para el VAS-P: una reducción progresiva de la intensidad de dolor hasta los 6 meses sin ver mayores modificaciones entre los 6 y 12 meses ($T(226)=0.74$, $p=0.462$).

La asociación entre DASH y VAS-P fue estadísticamente significativa basalmente ($r(71) = 0.45$; $p < 0.001$), a las 6 semanas ($r(56)=0.77$; $p < 0.001$) 3 meses ($r(54)=0.77$; $p < 0.001$), 6 meses ($r(49)=0.89$; $p=0.001$) y 12 meses ($r(33)=0.92$; $p < 0.001$).

Tabla XII. DASH y VAS-P basal, y seguimiento a 12 meses.

	Baseline	6-7 weeks	3 months	6 months	12 months
DASH (0-100)					
n	71	55	56	51	43
M	43.23	33.72	24.27	20.05	18.62
SD	15.69	19.75	20.74	19.19	22.45
VAS-P (0-10)					
n	74	63	58	56	7
M	5.84	4.19	3.21	2.47	2.28
SD	1.66	2.35	2.31	2.29	2.50

iii. Factores asociados con la variabilidad de resultados clínicos

Hubo diferencias significativas en el DASH y VAS-P, dependiendo del estado vascular del tendón antes del tratamiento. La **tabla XIII** muestra los valores estimados de función (DASH) y dolor (VAS-P) durante un año de seguimiento basado en la vascularización. No hubo diferencias de resultados de función (DASH) o dolor (VAS-P) en pacientes con diferentes grados de hipoecogenicidad ($p=0.634$ y $p=0.606$, respectivamente), presencia o no de entesofito ($p=0.77$ y $p=0.687$), irregularidad cortical ($p=0.461$ y $p=0.107$) o calcificación intratendinosa ($p=0.664$ y $p=0.687$)(**Tabla XIV**). No hubo diferencias significativas en los resultados de función y dolor entre los pacientes con epicondilopatía lateral o medial, $p=0.054$ para el DASH y $p=0.226$ para el VAS.

Tabla XIII. Valores estimados de función y dolor durante 12 meses, basado en la vascularización.

	6-7 weeks Mean (95% CI)	3 months Mean (95% CI)	6 months Mean (95% CI)	12 months Mean (95% CI)	p-value
DASH SCORE (0-100) ^a					
Neovascularization					.019
No neovascularization	39.93 (30.23 to 49.63)	37.25 (27.58 to 46.92)	29.03 (19.65 to 38.40)	28.64 (17.55 to 39.73)	
Neovessels on the tendon surface	39.81 (24.67 to 54.95)	13.09 (-2.12 to 28.32)	14.07 (-1.16 to 29.30)	4.97 (-11.92 to 21.87)	
More than 2 intratendinous neovessels	31.16 (26.44 to 35.89)	22.15 (17.44 to 26.85)	17.03 (12.09 to 21.97)	19.65 (14.50 to 24.81)	
<i>Difference No neovascularization - Neovessels on the tendon surface</i>	<i>0.12 (-17.80 to 18.50)</i>	<i>24.16 (6.20 to 42.11)*</i>	<i>14.95 (-2.92 to 32.83)</i>	<i>23.67 (3.39 to 43.94)*</i>	
<i>Difference No neovascularization – more than 2 intratendinous neovessels</i>	<i>8.77 (-2.06 to 19.60)</i>	<i>15.10 (4.32 to 25.88)*</i>	<i>11.99 (1.33 to 22.65)*</i>	<i>8.98 (-3.25 to 21.22)*</i>	
<i>Difference Neovessels on the tendon surface – more than 2 intratendinous neovessels</i>	<i>8.65 (-7.23 to 24.53)</i>	<i>-9.05 (-25.04 to 6.93)</i>	<i>-2.96 (-19.06 to 13.14)</i>	<i>-14.68 (-32.40 to 3.03)</i>	
VAS SCORE (1-10) ^b					
Neovascularization					.011
No neovascularization	5.22 (4.11 to 6.33)	4.21 (3.07 to 5.39)	4.18 (2.97 to 5.39)	3.25 (1.70 to 4.80)	
Neovessels on the tendon surface	3.52 (1.47 to 5.56)	1.65 (-.99 to 4.31)	0.63 (-2.02 to 3.27)	0.13 (-2.47 to 2.74)	
More than 2 intratendinous neovessels	3.99 (3.42 to 4.56)	2.96 (2.37 to 3.55)	2.19 (1.60 to 2.77)	2.09 (1.43 to 2.76)	
<i>Difference No neovascularization - Neovessels on the tendon surface</i>	<i>1.70 (-0.63 to 4.03)</i>	<i>2.56 (-0.32 to 5.44)</i>	<i>3.56 (0.63 to 6.48)*</i>	<i>3.11 (0.07 to 6.15)*</i>	
<i>Difference No neovascularization – more than 2 intratendinous neovessels</i>	<i>1.23 (-0.02 to 2.47)</i>	<i>1.25 (-0.03 to 2.53)</i>	<i>1.99 (0.65 to 3.33)*</i>	<i>1.15 (-0.53 to 2.84)</i>	
<i>Difference Neovessels on the tendon surface – more than 2 intratendinous neovessels</i>	<i>-0.47 (-2.60 to 1.65)</i>	<i>-1.30 (-4.04 to 1.42)</i>	<i>-1.56 (-4.28 to 1.16)</i>	<i>-1.96 (-4.66 to 0.74)</i>	

^a puntuaciones ajustadas al DASH basal, tratamiento y colesterol. ^b puntuaciones ajustadas al VAS basal, tratamiento y colesterol; *p<0.05. p = test global para la comparación entre grupos de los resultados clínicos en 12 meses de evolución.

Tabla XIV. Valores estimados de función y dolor durante 12 meses, en función de las características ecográficas. a valores ajustados al DASH basal, tratamiento y colesterol. b valores ajustados al VAS basal, tratamiento y colesterol; *p<.05

	6-7 weeks Mean (95% CI)	3 months Mean (95% CI)	6 months Mean (95% CI)	12 months Mean (95% CI)	p-value
DASH SCORE (0-100)^a					
<i>Echotexture</i>					.634
Normal	35.03 (14.61 to 44.55)	30.37 (13.66 to 47.07)	30.29 (13.53 to 47.05)	34.91 (18.10 to 51.71)	
Hypoechoogenicity in less than one-third of the tendon	34.07 (20.93 to 47.21)	18.67 (4.71 to 32.63)	14.05 (0.92 to 27.18)	14.30 (- 5.47 to 34.09)	
Hypoechoogenicity in between one-third and two-thirds of the tendon	33.61 (25.96 to 41.26)	27.79 (19.42 to 36.15)	20.77 (12.29 to 29.26)	15.75 (7.45 to 24.04)	
Hypoechoogenicity in more than two-thirds of the tendon	34.64 (28.25 to 41.02)	24.67 (18.52 to 30.82)	19.40 (13.00 to 25.81)	24.95 (17.99 to 31.90)	
Partial thickness tear	23.94 (10.88 to 37.00)	17.49 (4.28 to 30.71)	14.51 (0.52 to 28.29)	12.58 (- 1.32 to 26.48)	
<i>Enthesophytes</i>					.771
No	36.27 (29.06 to 43.47)	25.43 (18.32 to 32.55)	18.61 (11.43 to 25.81)	21.23 (12.84 to 29.61)	
Yes	31.38 (26.01 to 36.76)	23.47 (18.10 to 28.85)	19.55 (14.00 to 25.10)	19.87 (14.07 to 25.67)	
<i>Intratendinous calcifications</i>					.664
No	33.97 (29.27 to 38.68)	24.30 (19.64 to 28.96)	18.42 (13.65 to 23.20)	19.06 (13.97 to 24.14)	
Yes	28.97 (17.40 to 40.55)	23.55 (11.99 to 35.12)	19.88 (8.24 to 31.52)	24.99 (11.10 to 38.88)	
<i>Cortical irregularities</i>					.461
No	30.93 (24.65 to 37.21)	26.07 (20.03 to 32.10)	18.38 (12.16 to 24.61)	2.88 (14.15 to 27.60)	
Yes	36.05 (30.34 to 41.77)	23.54 (17.73 to 29.33)	20.15 (14.22 to 26.09)	19.46 (13.19 to 25.72)	
<i>Tendon thickness, n M±SD</i>					.071
	26.72 (20.76 to 32.78)	18.07 (12.11 to 24.03)	13.31 (7.30 to 19.32)	14.69 (8.46 to 20.91)	

VAS SCORE (1-10)^b					
Echotexture grading scale					.606
Normal	4.71 (2.52 to 6.92)	3.57 (1.54 to 5.60)	3.80 (1.59 to 6.02)	3.58 (1.29 to 5.87)	
Hypoechoogenicity in less than one-third of the tendon	3.99 (2.46 to 5.52)	2.20 (0.59 to 3.81)	1.87 (0.34 to 3.40)	1.48 (-1.00 to 3.98)	
Hypoechoogenicity in between one-third and two-thirds of the tendon	4.20 (3.27 to 5.13)	3.32 (2.32 to 4.31)	2.02 (1.01 to 3.02)	1.73 (0.71 to 2.75)	
Hypoechoogenicity in more than two-thirds of the tendon	4.57 (3.82 to 5.32)	3.46 (2.70 to 4.23)	2.81 (2.03 to 3.58)	2.73 (1.76 to 3.71)	
Partial-thickness tear	2.52 (1.02 to 4.00)	2.19 (0.69 to 3.70)	2.30 (0.72 to 3.87)	1.56 (-0.11 to 3.23)	
Intratendinous calcifications					
No	3.98 (3.41 to 4.55)	3.04 (2.47 to 3.62)	2.45 (1.86 to 3.04)	2.02 (1.36 to 2.67)	
Yes	5.05 (3.71 to 6.38)	3.60 (2.17 to 5.03)	2.38 (1.04 to 3.71)	3.32 (1.52 to 5.12)	
Enthesophytes					.687
No	4.42 (3.56 to 5.28)	3.10 (2.21 to 3.98)	2.16 (1.26 to 3.06)	2.10 (1.07 to 3.13)	
Yes	4.06 (3.40 to 4.72)	3.16 (2.48 to 3.84)	2.65 (1.97 to 3.34)	2.25 (1.48 to 3.02)	
Cortical irregularities					.107
No	3.70 (3.00 to 4.41)	3.00 (2.28 to 3.73)	2.37 (1.65 to 3.08)	2.49 (1.65 to 3.34)	
Yes	4.59 (3.90 to 5.29)	3.20 (2.48 to 3.93)	2.54 (1.79 to 3.29)	1.74 (0.89 to 2.59)	
Tendon thickness, n M±SD					.237
	4.19 (3.68 to 4.71)	3.20 (2.67 to 3.73)	2.52 (1.99 to 3.06)	2.27 (1.66 to 2.88)	

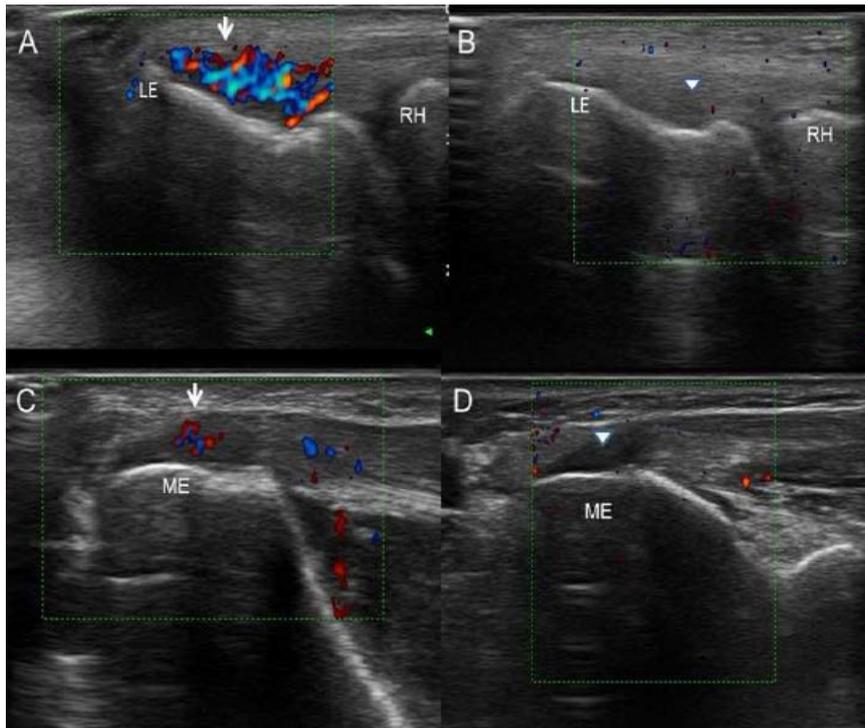


Figura 28. Muestra los hallazgos ecográficos característicos de la tendinopatía de los tendones extensor común y flexor común. A) Imagen Power Doppler que muestra un ovillo vascular intratendinoso en el tendón extensor común, que es tabulado como 2 “más de 2 vasos intratendinosos”. Además, la hipoecogenicidad fue tabulada como 1B “entre 1 y 2 tercios del tendón” (PRF: 750 Hz, frecuencia, F: 6,3 MHz). B) Imagen longitudinal Power Doppler del tendón extensor común mostrando “ausencia de neovascularización” (0), e hipoecogenicidad tabulada como 1B, “entre 1 y 2 tercios del tendón”, (PRF: 370 Hz, F: 6.3MHz). C) Imagen longitudinal Power Doppler del tendón flexor común mostrando neovasos intratendinosos, tabulado como 2, “más de 2 vasos intratendinosos”, e hipoecogenicidad tabulada como 1C, “en más de 2 tercios del tendón”, (PRF: 750 Hz, F: 6.3MHz). D) Imagen longitudinal Power Doppler del tendón flexor común mostrando “ausencia de neovascularización” (0), e hipoecogenicidad tabulada como 1C, “en más de 2 tercios del tendón”, (PRF: 750 Hz, F: 6.3MHz). Izquierda es proximal y derecha es distal. LE: epicóndilo lateral del húmero; RH: cabeza radial; ME: epicóndilo medial del húmero; PRF: frecuencia de repetición de pulso; F: frecuencia.

iv. Interacciones entre los predictores potenciales de los resultados clínicos

En cuanto a la **recuperación funcional**, la **tabla XV** muestra las características demográficas, clínicas e ecográficas basales, que fueron identificadas como factores pronósticos del cambio longitudinal en el DASH, considerando las interacciones entre todas las características. El sexo varón se asoció con un incremento de la recuperación funcional ($p= 0.020$). Llamativamente,

se observó una mejoría progresiva funcional en pacientes con hipercolesterolemia que fue significativo en todos los tiempos ($p < 0.001$). Estas asociaciones no se modificaron con el tiempo y permanecieron constantes en cada uno de los momentos de seguimiento. Sin embargo la toma de estatinas, tanto en los pacientes con hipercolesterolemia como pacientes hipertensos, no mostró una asociación estadísticamente significativa en los resultados clínicos, $p = 0.365$ para el DASH y $p = 0.079$ para el VAS-P.

La vascularización tendinosa fue un predictor de los resultados funcionales. Los tendones agrupados de acuerdo a su estado vascular basal, mostraron diferentes patrones temporales de resultados ($p = 0.039$). Una elevada neovascularización involucró una mejoría progresiva de la función, que alcanzó “meseta” a los 6 meses ($\Delta M_{6wk-3m} = 9.27$, 95% CI=4.47 a 14.06, $p < 0.001$; $\Delta M_{3m-6m} = 5.70$, 95% CI=0.99 a 10.41, $p = 0.018$; $\Delta M_{6-7wk-12m} = 12.53$, 95% CI=7.23 a 17.84, $p < 0.001$; $\Delta M_{6m-12m} = -2.44$, 95% CI=-7.64 a 2.77, $p = 0.356$).

En contra, en tendones avasculares, la función no mejoró en los primeros 3 meses ($\Delta M_{6-7\text{ sem}-3m} = -0.07$, 95%CI=-10.98 a 10.84, $p = 0.990$), pero mejoró progresivamente entre los 3 y los 12 meses, $\Delta M_{3m-6m} = 14.27$, 95%CI=3.05 a 25.49, $p = 0.013$; $\Delta M_{3m-12m} = 23.00$, 95%CI=9.31a 36.69, $p < 0.001$. Sin embargo, la mejoría entre los 6 y 12 meses fue menos pronunciada ($\Delta M_{6m-12m} = 8.73$, 95%CI=-4.63a 22.08, $p = 0.198$). Por último, pero no menos importante, la mejoría a los 12 meses estuvo por encima de la mínima importante diferencia clínicamente significativa (MDCS), ($\Delta M_{6-7\text{ sem}-12m} = 22.93$, 95%CI=9.02a 36.84, $p = 0.001$).

En resumen, los pacientes con los tendones vascularizados, mostraron antes, mejoría en la función (hasta los 6 meses), mientras que los pacientes con los tendones avasculares no mejoraron a corto plazo (3 meses), pero mostraron una mejoría sustancial desde los 3 a los 12 meses.

Los pacientes con bajo grado de hipoecogenicidad ($< 1/3$) tuvieron una mejoría precoz hasta los 3 meses ($\Delta M_{6-7\text{ sem}-3m} = 18.71$, 95%CI=4.39a 33.03, $p = 0.011$), pero a partir de entonces no hubo más mejoría ($\Delta M_{3m-12m} = -3.76$, 95%CI=-23.28 a 15.75, $p = 0.704$).

Los pacientes con una hipoecogenicidad moderada (entre $1/3$ y $2/3$) no mejoraron a los 3 meses ($\Delta M_{6-7\text{ sem}-3m} = 4.76$, 95%CI=-3.16 a 12.69, $p = 0.236$), pero mostraron una mejoría tardía ($\Delta M_{3m-12m} = 18.30$, 95%CI=9.84 a 26.75, $p < 0.001$; $\Delta M_{6-7\text{ sem}-12m} = 23.06$, 95%CI=14.82 a 31.30, $p < 0.001$).

Los pacientes con hipoecogenicidad severa (más de $2/3$) mejoraron gradualmente en los primeros 6 meses ($\Delta M_{6-7\text{ sem}-3m} = 10.51$, 95%CI=4.51 a 16.49, $p < 0.01$; $\Delta M_{6-7\text{ sem}-6m} = 17.89$, 95%CI=11.68 a 24.09, $p < 0.01$), pero a partir de ahí no hubo cambios ($\Delta M_{6m-12m} = 2.99$, 95%CI=-10.31 a 4.31, $p = 0.419$).

Los pacientes con rotura parcial tuvieron una mejoría muy gradual, ($\Delta M_{6-7sem-12m}=16.64$, 95%CI=3.63 a 29.65 33.03, $p=0.012$), pero sin diferencias entre las citas más tempranas ($\Delta M_{6-7sem-6m}=9.05$, 95%CI=-3.78 a 21.88, $p=0.165$).

Las articulaciones de codo con o sin entesofitos, mostraron diferentes patrones temporales de recuperación funcional ($p=0.028$). Los pacientes sin entesofito mostraron una mejoría mantenida hasta los 6 meses, ($\Delta M_{6-7sem-6m}=21.76$, 95%CI=13.80 a 29.71, $p<0.001$; $\Delta M_{3m-6m}=13.57$, 95%CI=5.67 a 21.46, $p=0.001$). La mejoría fue mantenida tras 1 año, ($\Delta M_{6-7sem-12m}=24.65$, 95%CI=15.02 a 34.28, $p<0.01$); pero no hubo diferencias entre los 6 meses y 1 año ($\Delta M_{6m-12m}=-2.89$, 95%CI=-6.77 a 12.55, $p=0.554$).

Por otro lado, los pacientes con entesofitos mejoraron más tempranamente (hasta los 3 meses) ($\Delta M_{6-7sem-3m}=9.65$, 95%CI=4.35 a 14.91, $p=0.001$), pero sin cambios desde los 3 meses a los 12 meses ($\Delta M_{3m-6m}=1.76$, 95%CI=-3.53 a 7.05, $p=0.511$; $\Delta M_{3m-12m}=1.07$, 95%CI=-4.91 a 7.06, $p=0.723$).

Tabla XV. Predictores de resultados funcionales (grados de DASH) a cambios ajustados (95% CI)

	6-7wk	3 months	6 months	12 months	p-value
Gender					.020
Male	31.62 (25.78 to 37.46)	19.19 (13.54 to 24.83)	14.48 (8.62 to 20.35)	15.09 (8.60 to 21.58)	
Female	36.57 (31.05 to 42.08)	30.38 (24.89 to 35.87)	22.73 (17.11 to 28.35)	21.11 (15.19 to 27.04)	
Difference Male - Female	-4.94 (-13.34 to 3.45)	-11.19 (-19.29 to -3.09)*	-8.24 (-16.64 to 0.14)	-6.02 (-14.93 to 2.88)	
Cholesterol					<.001
No	36.72 (32.66 to 40.78)	26.98 (22.93 to 31.02)	20.43 (16.21 to 24.64)	19.94 (15.39 to 24.49)	
Yes	11.74 (-0.45 to 23.95)	7.28 (-5.52 to 20.08)	3.97 (-7.94 to 15.89)	2.56 (-10.78 to 15.91)	
Difference No-Yes	24.97 (11.99 to 37.95)*	19.69 (6.13 to 33.25)*	16.45 (3.62 to 29.28)*	17.37 (3.29 to 31.46)*	
Neovascularization					.039
No neovascularization	41.76 (31.22 to 52.31)	41.83 (31.19 to 52.48)	27.56 (17.29 to 37.83)	18.83 (5.80 to 31.86)	
Neovessels on the tendon surface	33.47 (18.64 to 48.30)	7.38 (-7.37 to 22.15)	13.65 (-1.15 to 28.45)	2.48 (-14.27 to 19.24)	
1 or 2 intratendinousneovessels	32.50 (27.79 to 37.20)	23.23 (18.71 to 27.74)	17.53 (12.84 to 22.21)	19.96 (14.96 to 24.97)	
Difference No neovascularization -Neovessels on the tendon surface	8.29 (-10.44 to 27.03)	34.45 (15.98 to 52.91)*	13.92 (-4.77 to 32.60)	16.35 (-5.44 to 38.15)	
Difference No neovascularization - 1 or 2 intratendinousneovessels	9.27 (-2.86 to 21.40)	18.60 (6.74 to 30.46)*	10.04 (-1.45 to 21.53)	-1.13 (-15.28 to 13.03)	
Difference Neovessels on the tendon surface - 1 or 2 intratendinousneovessels	0.97 (-14.75 to 16.70)	-15.84 (-31.52 to -0.17)*	-3.88 (-19.62 to 11.86)	-17.48 (-35.43 to 0.47)	
Echotexture					.037
Normal	24.05 (2.54 to 45.56)	10.61 (-6.86 to 28.09)	25.11 (7.39 to 42.84)	39.62 (20.90 to 58.35)	
Hypoechoogenicity in less than one-third the tendon	28.18 (14.47 to 41.89)	9.47 (-5.07 to 24.13)	10.01 (-3.53 to 23.55)	13.23 (-6.09 to 32.55)	

	41.89)	24.01)	23.55)	32.56)	
Hypoechoogenicity in between one-third and two-thirds of the tendon	38.01 (30.62 to 45.41)	33.25 (25.33 to 41.17)	22.33 (14.31 to 30.35)	14.95 (6.92 to 22.99)	
Hypoechoogenicity in more than two-thirds of the tendon	35.59 (29.51 to 41.67)	25.09 (19.40 to 30.78)	17.70 (11.78 to 23.63)	20.70 (13.69 to 27.71)	
Partial-thickness tear	26.68 (14.68 to 38.68)	20.80 (8.81 to 32.79)	17.62 (5.01 to 30.23)	10.04 (-2.77 to 22.86)	
Difference Normal - Hypoechoogenicity in less than one-third the tendon	-4.13 (-28.00 to 19.74)	1.14 (-19.83 to 22.13)	15.10 (-5.15 to 35.36)	23.39 (1.50 to 51.28)*	
Difference Normal - Hypoechoogenicity in between one-third and two-thirds of the tendon	-13.97 (-38.09 to 10.15)	-22.66 (-43.09 to -2.18)*	2.78 (-17.90 to 23.46)	24.67 (2.82 to 46.52)*	
Difference Normal - Hypoechoogenicity in more than two-thirds of the tendon	-11.54 (-38.83 to 10.74)	-14.47 (-33.16 to 4.21)	7.41 (-11.68 to 26.50)	18.92 (-2.06 to 39.91)	
Difference Normal - Partial-thickness tear	-2.63 (-27.71 to 22.45)	-10.18 (-32.01 to 11.64)	7.49 (-14.73 to 29.71)	29.58 (5.56 to 53.60)*	
Difference Hypoechoogenicity in less than one-third -Hypoechoogenicity in between one third and two-thirds	-9.83 (-26.29 to 6.63)	-23.78 (-41.06 to -6.50)*	-12.32 (-28.87 to 4.23)	-1.72 (-23.32 to 19.87)	
Difference Hypoechoogenicity in less than one-third - Hypogenicity in between one third and two thirds	-7.40 (-22.63 to 7.81)	-15.62 (-31.45 to 0.21)	-7.69 (-22.69 to 7.30)	-7.47 (-28.69 to 13.76)	
Difference Hypoechoogenicity in less than one-third - Partial-thickness tear	1.50 (-16.60 to 19.61)	-11.33 (-30.37 to 7.71)	-7.62 (-26.39 to 11.16)	3.19 (-20.34 to 26.72)	
DifferenceHypoechoogenicity in between one and two-thirds of the tendon – hypoechoogenicity is more than two thirds	2.43 (-7.23 to 12.08)	8.16 (-1.59 to 17.92)	4.63 (-5.23 to 14.49)	-5.74 (-16.21 to 4.71)	
DifferenceHypoechoogenicity in between one and two-thirds of the tendon -partial-thickness tear	11.34 (-2.63 to 25.31)	12.45 (-1.66 to 26.56)	4.71 (-10.13 to 19.55)	4.91 (-9.67 to 19.50)	
Difference hypoechoogenicity in more than two thirds- partial-thickness tear	8.91 (-4.84 to 22.66)	4.29 (-9.08 to 17.66)	0.08 (-13.98 to 14.13)	10.66 (-3.87 to 25.19)	
Enthesophytes					.028
No	40.44 (32.89 to 47.99)	32.25 (24.69 to 39.81)	18.68 (10.90 to 26.46)	15.79 (6.66 to 24.91)	
Yes	30.46 (25.24 to 35.68)	20.81 (15.68 to 25.94)	19.05 (13.86 to 24.24)	19.74 (13.99 to 25.48)	
Difference No-Yes	9.98 (0.08 to 20.03)*	11.44 (1.49 to 21.38)*	-0.37 (-10.50 to 9.76)	-3.95 (-15.81 to 7.91)	

En el caso del **dolor** reportado por el paciente (VAS-P), la hipercolesterolemia y la neovascularización fueron predictores estadísticamente significativos de cambios en el dolor a lo largo de un año de seguimiento.

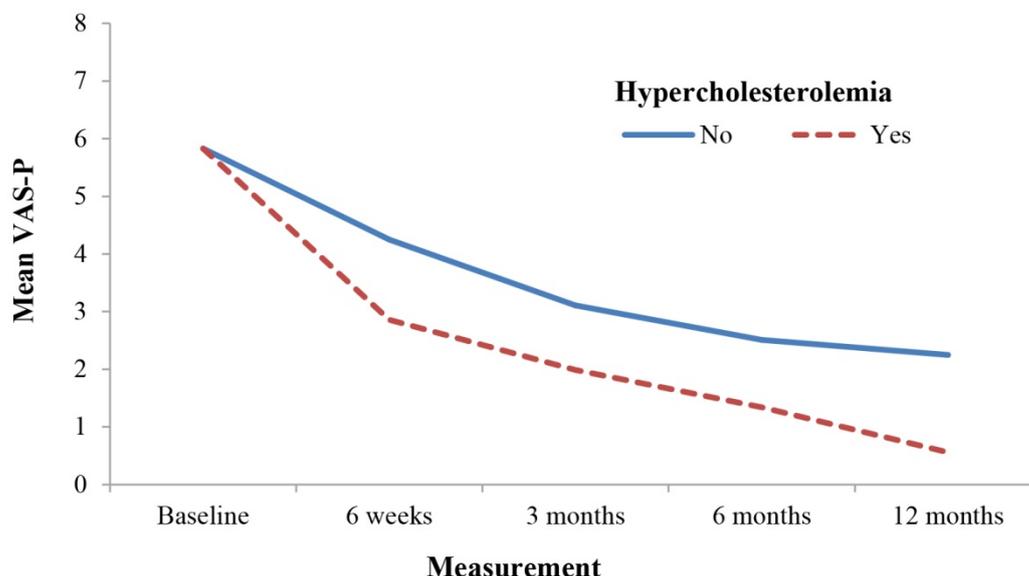


Figura 29. Muestra los efectos longitudinales de la hipercolesterolemia sobre el cambio ajustado del nivel de dolor.

En todas las medidas, los pacientes con hipercolesterolemia mostraron menos dolor, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística (ΔM_{6-7} $_{sem}=1.39$, 95%CI=-0.29 a 3.07, $p=0.104$; $\Delta M_{3m}=1.22$, 95%CI=-0.56 a 2.80, $p<0.190$; $\Delta M_{6m}=1.17$, 95%CI=-0.44 a 2.78, $p<0.154$; $\Delta M_{12m}=1.69$, 95%CI=-0.13 a 3.51, $p=0.069$).

C. RESULTADOS CLÍNICOS Y ECOGRÁFICOS DURANTE UN PERIODO DE SEGUIMIENTO DE 20 MESES (ARTÍCULOS IV)

i. Participantes y resultados clínicos a los 20 meses tras tratamiento.

Los pacientes fueron incluidos desde Abril de 2014 a Mayo de 2017. El diagrama de flujo del progreso de los participantes del estudio hasta los 12 meses es el de la figura 28. Un total de 71 pacientes fue tratado. Se obtuvo el consentimiento informado de todos ellos. Un paciente del grupo del PRP y cuatro del grupo de la lidocaina se perdieron en el seguimiento. 51 pacientes (que eran

ciegos al tratamiento asignado, 27 pacientes en el grupo del PRP y 24 pacientes en el de lidocaina), fueron examinados a los 20 meses.

A los 20 meses postratamiento, el 80,85% y el 90,91% de los pacientes mostraron una mejoría clínica significativa, es decir más del 25% de cambio en el DASH-E y VAS-P respecto al basal. No hubo diferencias clínicas significativas entre el grupo del PRP y el de lidocaina, en ninguno de los momentos de análisis hasta los 20 meses. El DASH-E cambió de 42,76 (15,93) y 44,60 (17,20) en los grupos de lidocaina y PRP, respectivamente antes del tratamiento, a 14,47 (10,01) y 12,62 (14,54) en los grupos de lidocaina y PRP, 20 meses tras el tratamiento. El VAS-P cambió de 5,87 (1,52) antes del tratamiento a 1,73 (2,08) a los 20 meses en el grupo de lidocaina y de 5,97 (1,77) a 1,39 (1,40) a los 20 meses en el grupo del PRP. No hubo diferencias significativas en las complicaciones reportadas entre ambos grupos. Un número similar de pacientes de ambos grupos reportó dolor y disestesias, que se resolvieron espontáneamente en un corto periodo de tiempo.

ii. Cambios estructurales a lo largo del tiempo (0-20 meses) en la totalidad de los pacientes y diferencias entre los grupos de tratamiento: grosor, vascularización y ecotextura.

Los pacientes tuvieron similares características ecográficas basales (**tabla XVI**).

Tabla XVI. Características ecográficas antes del tratamiento.

	Lidocaine (n=35)	PRP (n=34)	Total (n=69)
Mean Tendon thickness ratio (SE)	1.16 (0.21)	1.18 (0.22)	1.17 (0.21)
% Vascularization, no. (%)			
<i>No vessels</i>	7 (20.00)	5 (14.71)	12 (17.39)
<i>1 or 2 vessels on tendon surface</i>	1 (2.86)	3 (8.82)	4 (5.80)
<i>1 to 4 intratendinous vessels</i>	10 (28.57)	17 (50.00)	27 (39.13)
<i>5 to 8 intratendinous vessels</i>	11 (31.43)	6 (17.65)	17 (24.64)
<i>Vascular ball</i>	6(17.14)	3 (8.82)	9 (13.04)
% Echotexture, no. (%)			
<i>Normal</i>	3 (8.57)	1 (2.94)	4 (5.80)
<i>Hypoechoogenicity <1/3 of the tendon</i>	2 (5.71)	4 (11.76)	6 (8.70)
<i>Hypoechoogenicity >1/3 and <2/3</i>	10 (28.57)	10 (29.41)	20 (28.99)
<i>Hypoechoogenicity >2/3</i>	15 (42.86)	16 (47.06)	31 (44.93)
<i>Partial-thickness tear</i>	5(14.29)	3 (8.82)	8 (11.59)

Los cambios estructurales en el tendón, valorados ecográficamente a los 20 meses se muestran en la tabla XVII. En conjunto, hubo una reducción significativa del grosor del tendón ($p=0,0006$), de la vascularización ($p<0,0001$), y de la ecotextura ($p<0,0001$), comparando la valoración basal y a los 20 meses postratamiento.

El diámetro tendinoso se redujo a lo largo del tiempo en ambos grupos (3 meses vs 20 meses $T=2,47$, $p=0,014$; 6 meses vs 20 meses ($T=4,07$, $p<0,001$); 12 meses vs 20 meses ($T=2,66$, $p=0,008$). Sin embargo no hubo diferencias significativas en la comparación global entre grupos de los 20 meses, en el diámetro tendinoso, ($p=0,089$ en el modelo ajustado). Curiosamente a los 6 meses postratamiento el engrosamiento tendinoso permanecía significativamente elevado en el grupo del PRP frente al de lidocaina, $p<0,001$.

Tabla XVII. Medidas ecográficas seriadas y valoración clínica a lo largo del tiempo. Los valores P representan la significación estadística para la comparación global entre grupos, de los resultados ecográficos a los 20 meses.

Outcome	Unadjusted change			Treatment -time Measurement interaction (p-value)	Multivariate-adjusted attributable difference (p-value) ^{a,b,c}	
	Lidocaine	PRP	Total			
<i>Echography Outcomes</i>						
Mean Tendon thickness ratio (SE) ^a				.102	.089	
3 months	1.14 (0.03)	1.17 (0.03)	1.15 (0.02)			
6 months	1.06 (0.03)	1.17 (0.03)*	1.12 (0.02)			
12 months	1.08 (0.03)	1.11 (0.03)	1.09 (0.02)			
20months	1.04 (0.03)	1.03 (0.03)	1.04 (0.03)			
% Vascularization ^b , no. /total no. (%)				.037	.049	
3 months						
<i>No vessels</i>	6/35 (17.14)	1/33 (3.03)	7/68 (10.29)			
<i>1 or 2 vessels on tendon surface</i>	3/35 (8.57)	5/33 (15.15)	8/68 (11.76)			
<i>1 to 4 intratendinous vessels</i>	13/35 (37.14)	12/33 (36.36)	25/68 (36.76)			
<i>5 to 8 intratendinous vessels</i>	8/35 (22.86)	8/33 (24.24)	16/68 (23.53)			
<i>Vascular ball</i>	5/35 (14.29)	7/33 (21.21)	12/68 (17.65)			
6 months						
<i>No vessels</i>	11/33 (33.33)	6/33 (18.18)	17/66 (25.76)			
<i>1 or 2 vessels on tendon surface</i>	3/33 (9.09)	5/33 (15.15)	8/66 (12.12)			
<i>1 to 4 intratendinous vessels</i>	10/33 (30.30)	13/33 (39.39)	23/66 (34.85)			
<i>5 to 8 intratendinous vessels</i>	8/33 (24.24)	7/33 (21.21)	15/66 (22.73)			
<i>Vascular ball</i>	1/33 (3.03)	2/33 (6.06)	3/66 (4.55)			
12 months						
<i>No vessels</i>	13/29 (44.83)	12/33 (36.36)	25/62 (40.32)			

<i>1 or 2 vessels on tendon surface</i>	5/29 (17.24)	7/33 (21.21)	12/62 (19.35)			
<i>1 to 4 intratendinous vessels</i>	7/29 (24.14)	8/33 (24.24)	15/62 (24.19)			
<i>5 to 8 intratendinous vessels</i>	3/29(10.39)	3/33 (9.09)	6/62 (9.68)			
<i>Vascular ball</i>	1/29 (3.45)	3/33 (9.09)	4/62 (6.45)			
20 months						
<i>No vessels</i>	9/26 (34.62)	18/24 (75.00)	27/50 (54.00)			
<i>1 or 2 vessels on tendon surface</i>	7/26 (26.92)	2/24 (8.33)	9/50 (18.00)			
<i>1 to 4 intratendinous vessels</i>	7/26 (26.92)	3/24 (12.50)	10/50 (20.00)			
<i>5 to 8 intratendinous vessels</i>	1/26 (3.85)	0/24 (0.00)	1/50 (2.00)			
<i>Vascular ball</i>	2/26 (7.69)	1/24 (4.17)	37/50 (6.00)			
% Echotexture ^a , no. /total no. (%)				. 210	.259	
3 months						
<i>Normal</i>	6/34 (17.65)	4/33 (12.12)	10/67 (14.93)			
<i>Hypoechoogenicity <1/3 of the tendon</i>	9/34 (26.47)	7/33 (21.21)	16/67 (23.88)			
<i>Hypoechoogenicity >1/3 and <2/3</i>	10/34 (29.41)	11/33 (33.33)	21/67 (31.34)			
<i>Hypoechoogenicity >2/3</i>	8/34 (23.53)	11/33 (33.33)	19/67 (28.36)			
<i>Partial-thickness tear</i>	1/34 (2.94)	0/33 (0.00)	1/67 (1.49)			
6 months						
<i>Normal</i>	7/31 (22.58)	9/32 (28.13)	16/63 (25.40)			
<i>Hypoechoogenicity <1/3 of the tendon</i>	13/31 (41.94)	4/32 (12.50)	17/63 (26.98)			
<i>Hypoechoogenicity >1/3 and <2/3</i>	9/31 (29.03)	13/32 (40.63)	22/63 (34.92)			
<i>Hypoechoogenicity >2/3</i>	1/31 (3.23)	6/32 (18.75)	7/63 (11.11)			
<i>Partial-thickness tear</i>	1/31 (3.23)	0/32 (0.00)	1/63 (1.59)			
12 months						
<i>Normal</i>	7/29 (24.14)	12/32 (37.50)	19/ 61 (31.15)			
<i>Hypoechoogenicity <1/3 of the tendon</i>	13/29 (44.83)	7/32 (21.88)	20/61 (32.79)			
<i>Hypoechoogenicity >1/3 and <2/3</i>	7/29 (24.14)	10/32 (31.25)	17/61 (27.87)			
<i>Hypoechoogenicity >2/3</i>	1/29 (3.45)	3/32 (9.38)	4/61 (5.56)			
<i>Partial-thickness tear</i>	1/29 (3.45)	0/32 (0.0)	1/61 (1.64)			
20 months						

<i>Normal</i>	11/27 (40.74)	9/19 (47.37)	20/46 (43.48)			
<i>Hypoechogenicity <1/3 of the tendon</i>	7/27 (25.93)	6/19 (31.58)	13/46 (28.26)			
<i>Hypoechogenicity >1/3 and <2/3</i>	4/27 (14.81)	4/19 (21.05)	8/46 (17.39)			
<i>Hypoechogenicity >2/3</i>	1/27 (3.70)	0/19 (0.00)	1/46 (2.17)			
<i>Partial-thickness tear</i>	4/27 (14.81)	0/19 (0.00)	4/46 (8.70)			
<i>Clinical Outcomes</i>						
Mean DASH-E scores (SE)				.438	.390	
3 months	20.78 (3.50)	27.31 (3.42)	24.04 (2.44)			
6 months	18.12(3.55)	20.26 (3.53)	19.19 (2.51)			
12 months	20.52 (3.59)	21.11 (3.63)	20.82 (2.56)			
20 months	14.70 (3.47)	15.43 (3.67)	15.07 (2.52)			
Mean VAS-P scores (SE)				.412	.479	
3 months	2.92 (0.40)	3.67 (0.40)	3.30 (0.28)			
6 months	2.58 (0.40)	2.39 (0.41)	2.48 (0.29)			
12 months	2.18 (0.45)	2.26 (0.44)	2.22 (0.31)			
20 months	1.78 (0.41)	1.87 (0.46)	1.83 (0.31)			

^a La relación de grosor tendinoso y ecotextura fueron ajustados a los niveles basales.

^b La vascularización fue ajustada al nivel basal, diabetes, tendón lesionado y al *tiempo de tratamiento con estatinas.

^c El DASH-E y VAS-P fueron ajustados a los índices basales, tendón lesionado y al *tiempo de tratamiento con estatinas.

*p=.000

La **figura 30** muestra la distribución de pacientes en las cinco categorías de vascularización en los diferentes tiempos postratamiento. A los 20 meses postratamiento, el 19,55% en el grupo de lidocaina, frente al 40,15% de los pacientes del grupo del PRP mostró ausencia de vascularización, y el 15,66% de los pacientes del grupo de lidocaina frente al 6,3% del grupo del PRP mostró más de 5 vasos intratendinosos. Hubo diferencias significativas en los cambios de vascularización a lo largo del tiempo entre grupos, $p=0,037$ y $p=0,049$ en los modelos ajustado y no ajustado.

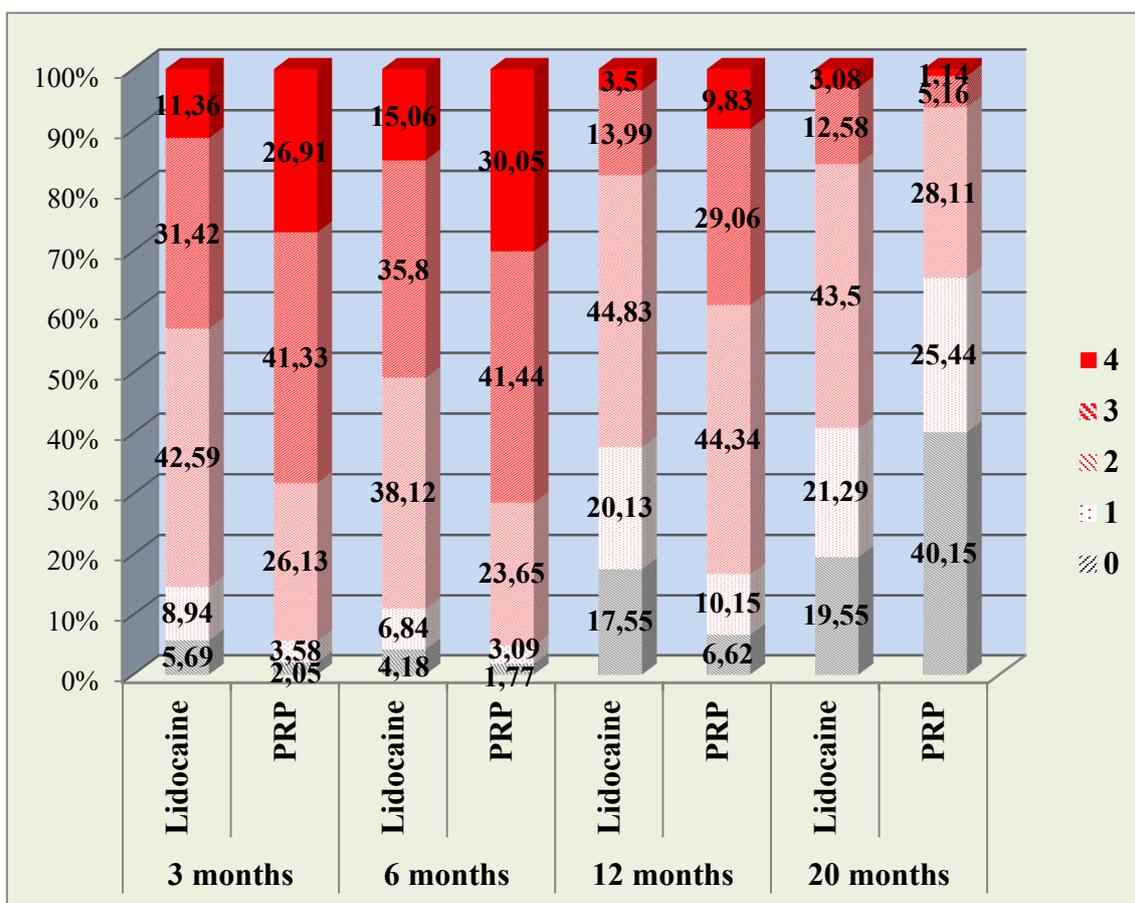


Figura 30. El gráfico de barras ilustra la distribución estimada de categorías de vascularización en ambos grupos a los diferentes tiempos de valoración. Los datos fueron ajustados a los niveles basales, diabetes, tendón lesionado y tiempo de tratamiento con estatinas hasta el tiempo de valoración.

La **figura 31** muestra imágenes representativas de las características ecográficas basales y 14 días tras la tenotomía, que no mostró variación significativa, en ambos grupos de Lidocaina y PRP.

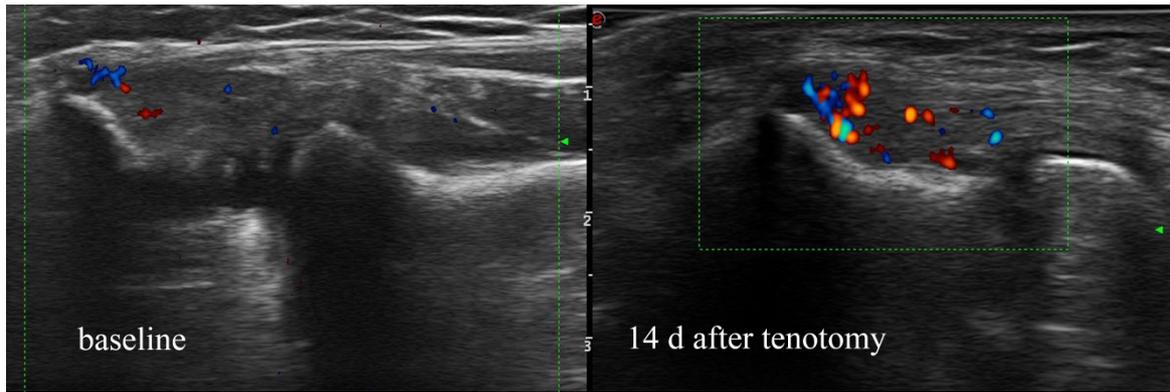


Figura 31. Imágenes representativas de características ecográficas basales y 14 días tras tras primera tenotomía, donde se evidencia el incremento de vascularización inducido por la propia tenotomía, que fue similar, independientemente del adyuvante.

La figura 32 muestra imágenes representativas del curso temporal de los cambios en la vascularización tras la tenotomía con PRP, como adyuvante.

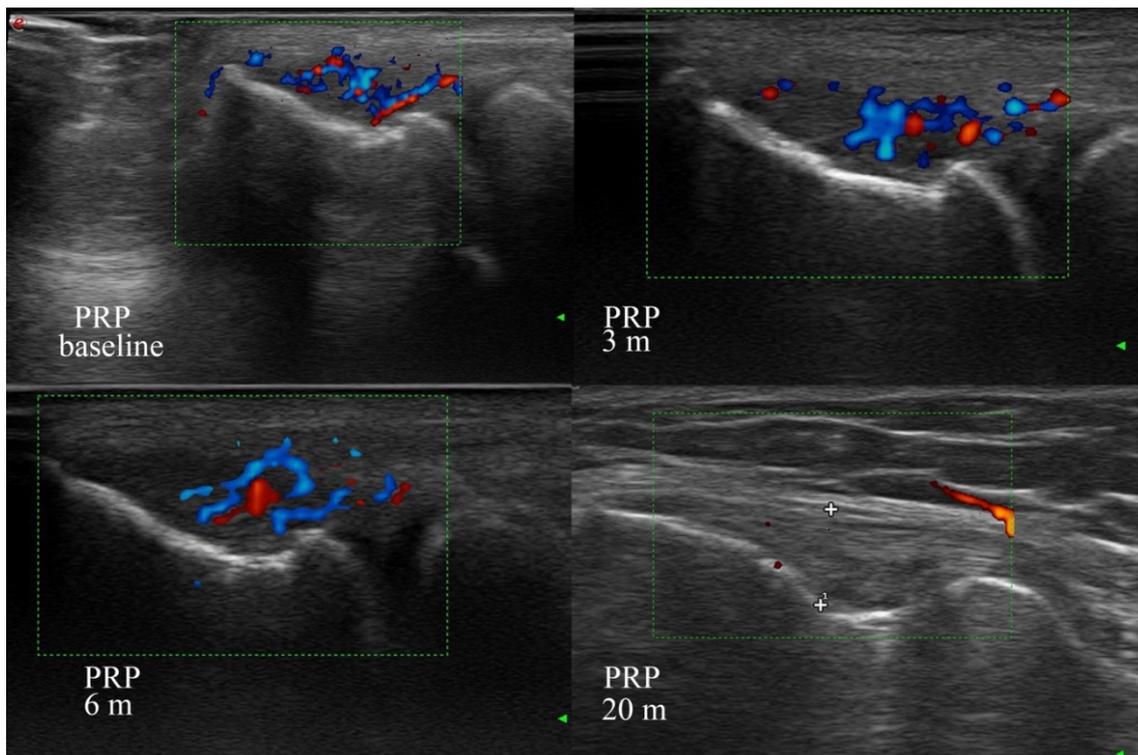


Figura 32. Imágenes representativas basal, a los 3 meses, 6 meses y 20 meses, tras 2 tenotomías percutáneas realizadas con un intervalo de 2 semanas con PRP como adyuvante. Reducción progresiva de la vascularización, con desaparición a los 20 m.

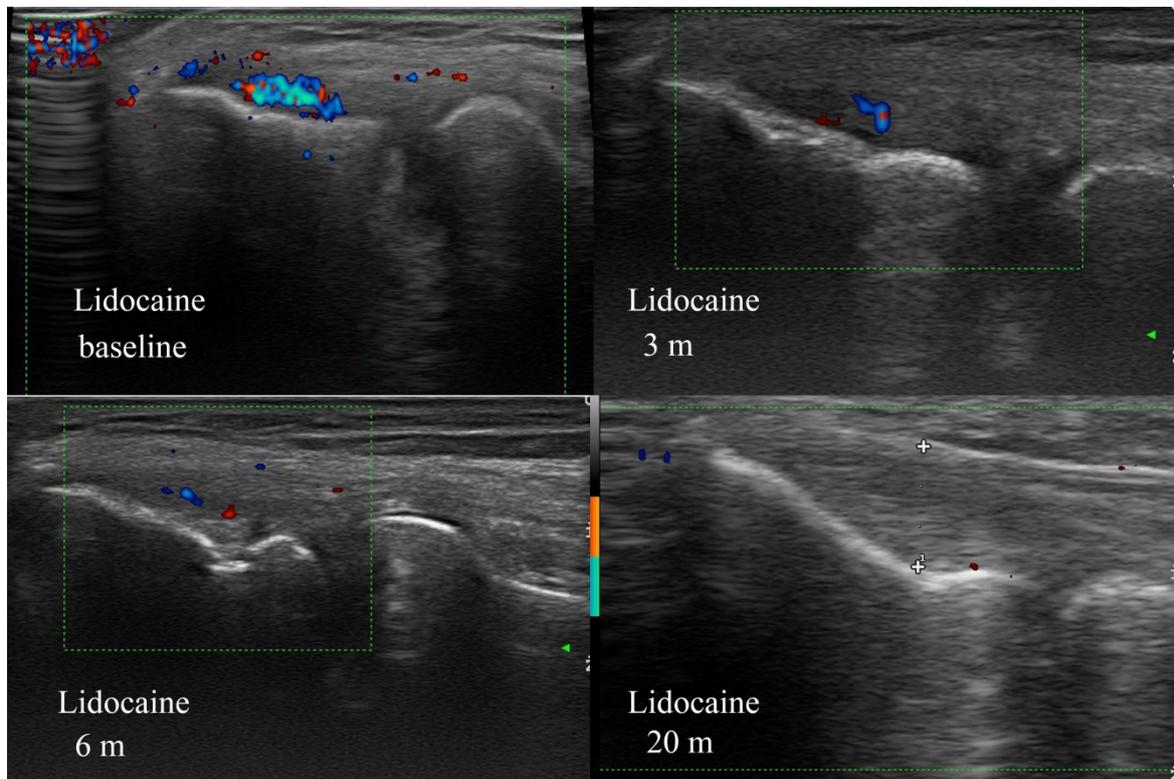


Figura 33. Imágenes representativas basal, a los 3 meses, 6 meses y 20 meses, tras 2 tenotomías percutáneas realizadas con un intervalo de 2 semanas con lidocaina como adyuvante. Marcada reducción temprana de la vascularización.

La tabla **XVIII** describe los factores pronósticos basales de la categoría de vascularización, que fueron incluidos en el modelo ajustado. La localización anatómica (medial o lateral) y la diabetes, mostraron un efecto constante, que no cambió a lo largo de todos los tiempos de seguimiento. Por el contrario la toma de estatinas tuvo un efecto creciente sobre la vascularización y la interacción a lo largo del tiempo.

Tabla XVIII. Distribución de los pacientes según el tendón lesionado (lateral o medial), toma de estatinas y diagnóstico de diabetes.

	No vessels	1 or 2 vessels on tendon surface	1 to 4 intratendinous vessels	5 to 8 intratendinous vessels	Vascular ball
Tendon affect, %					
Lateral	4.11	6.76	37.88	35.99	15.26
Medial	14.80	17.69	46.64	17.09	4.50
Statins,%					
No	4.09	6.72	37.79	36.06	15.34
Yes	14.15	17.74	46.62	17.01	4.48
Diabetes,%					
No	43.52	25.12	25.76	4.54	0.99
Yes	0.90	1.62	14.30	37.32	45.86

iii. Asociación entre los parámetros ecográficos y los resultados clínicos (correlaciones)

No hubo correlación entre el dolor o la función, y la valoración ecográfica de Doppler color o ecotextura, ni basalmente ni en ninguno de los tiempos de valoración. A pesar de todo, el VAS-P y el DASH se correlacionaron positivamente basalmente ($r_s = 0,390$, $p = 0,001$, $n = 68$) y durante el seguimiento ($r_s = 0,761$ $p < 0,001$, $n = 53$ a 3 meses; $r_s = 0,865$ $p < 0,001$, $n = 48$ a los 6 meses; $r_s = 0,894$ $p = 0,001$, $n = 38$ a los 12 meses; $r_s = 0,766$ $p < 0,001$, $n = 45$ a los 20 meses).

Por otro lado, las características ecográficas se asociaron entre ellas. En particular, hubo una asociación positiva entre la ecotextura y el engrosamiento tendinoso, antes y hasta los 12 meses tras el tratamiento: basalmente ($r_s = 0,241$, $p = 0,045$, $n = 69$), a los 3 meses ($r_s = 0,428$, $p < 0,001$, $n = 67$), a los 6 meses ($r_s = 0,414$, $p = 0,001$, $n = 62$) y a los 12 meses ($r_s = 0,276$, $p = 0,031$, $n = 61$). La correlación positiva desapareció a los 20 meses ($r_s = 0,117$, $p = 0,471$, $n = 40$). El Doppler y la ecotextura no mostraron asociación basalmente, pero esta asociación fue significativa en todos los controles posintervención ($r_s = 0,340$, $p = 0,005$, $n = 67$ a 3 meses; $r_s = 0,420$, $p = 0,001$, $n = 63$ a los 6 meses; $r_s = 0,423$, $p = 0,001$, $n = 61$ a los 12 meses; $r_s = 0,478$, $p = 0,001$, $n = 43$ a los 20 meses postratamiento).

DISCUSSION

5. DISCUSION

Nuestra hipótesis establecía que el PRP podía ser un adyuvante efectivo a la tenotomía lateral o medial del codo, en pacientes que eran recalcitrantes al tratamiento conservador. Como la tenotomía es un tratamiento activo, que de por sí influencia los resultados en la tendinopatía [Mattie R, 2017], nuestro objetivo no fue valorar el PRP por sí solo, sino determinar la eficacia clínica del procedimiento combinado (tenotomía + PRP). Nosotros encontramos que las 2 tenotomías (una intensa, aproximadamente 20-25 fenestraciones y abrasión ósea), y la segunda más discreta, aproximadamente 10 fenestraciones) con PRP o lidocaina fueron efectivas para reducir el dolor y mejorar la función hacia los 6 meses. Es más, la mejoría era mantenida 1 año tras la intervención, lo cual está más allá de los límites de la recurrencia. Sin embargo, no encontramos ninguna diferencia clínica entre los efectos de los adyuvantes, PRP y lidocaina, en la reducción del dolor o en la recuperación funcional a los 6 o 12 meses.

Aunque fallamos para demostrar diferencias entre PRP y lidocaina, nuestros resultados encajan con los prometedores resultados observados en un estudio previo multicéntrico, comparando L-PRP con anestésicos en la tendinopatía lateral del codo [Mishra AK, 2014]. Se ha visto escasa evidencia (estudio retrospectivo casos-control con pocos pacientes) para resultados mejores con PRP puro a los 6 y 12 meses comparado con bupivacaina [Behera P, 2015]. Por el contrario, Palacio et al. [Palacio EP, 2016] no encontró ninguna diferencia a los 3 y 6 meses, cuando comparó PRP con anestésicos y corticoides en pacientes no tratados, tras inyecciones ciegas de 3 mL. Según nuestro conocimiento, solo los 3 estudios anteriormente referenciados [Mishra AK, 2014; Palacio EP, 2016; Behera P, 2015] compararon inyecciones de PRP con anestésicos. Sin embargo el número de tratamientos, formulaciones de PRP y volumen inyectado, e intensidad de la tenotomía difiere en los diferentes estudios.

Nosotros elegimos lidocaina como comparador, porque lo utilizamos en nuestra práctica clínica diaria para incrementar el confort del paciente y el clínico durante los procedimientos. En realidad, la tenotomía es muy dolorosa. Si la lidocaina, en este contexto, es un control activo o placebo, es controvertido. Realmente, hay una preocupación general sobre la administración intratendinosa de anestésicos, porque podría comprometer la viabilidad celular [Wang WZ, 2014]. Del mismo modo, la administración de anestésicos peritendinosa, que es una práctica clínica frecuente para reducir el dolor de la intervención, podría dañar las

células del compartimento extrínseco que participan en la reparación extrínseca temprana [Sung CM, 2014]. Es más, el volumen de lidocaina infiltrado peritendón del origen del extensor común, varía entre estudios de 10 a 15 mL de lidocaina (10 mg/mL) [Krogh TP, 2013]. La lidocaina puede inducir citotoxicidad (apoptosis y/o necrosis), a través de lesiones mitocondriales mediadas por especies de oxígeno radical intracelular (ROS), por protein-quinasas activadas mitogénicas específicas (MAPKs)(es decir ERK1/2, JNK y p38) y por caspasa-3/7, in vitro [Sung CM, 2014]. Sin embargo, aún no se ha explorado las diferencias en vulnerabilidad citotóxica entre células sanas y tendinopáticas de los compartimentos intrínseco y extrínseco, y si el PRP refuerza la citotoxicidad de la lidocaina o no.

A pesar de estos datos negativos sobre la lidocaina in vitro, nuestro pacientes del grupo de la lidocaina mostraron similar perfil de seguridad que los pacientes que recibieron PRP.

Además de la elección de un comparador activo (sangre, corticoides) o placebo (salino), la eficacia del PRP en las intervenciones tendinosas puede ir fuertemente ligada a otros factores, que pueden tener relevancia clínica/biológica; por ejemplo, primero si la intervención es ecoguiada para controlar la liberación espacial del producto, es decir, peritendinoso, intratendinoso o ambos; y segundo, la intensidad de la tenotomía, que puede variar de 5 a 50 fenestraciones. Finalmente, la composición del PRP, varía entre estudios, en términos de la composición del producto, y el protocolo de aplicación. De acuerdo con el “Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee” de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH), el plasma utilizado en este ensayo era recalcificado a 4.5 mL (x2) PRP IIA1 [Harrison P, 2018]. Las propiedades biológicas de este PRP, respecto a inflamación y angiogénesis [Andia I, 2015] migración celular, proliferación y efectos anabólicos, han sido completamente examinadas en cultivos de tenocitos [Rubio-Azpeitia E, 2015; Rubio-Azpeitia E, 2016], pero ellos utilizaron PRP alogénico congelado-descongelado.

Comparando con otros estudios clínicos, nosotros utilizamos un volumen relativamente elevado (4-5 mL vs.1-3mL). Estos altos volúmenes implican difusión del PRP mas allá de los sitios de infiltración, alcanzando tejido peritendinoso adyacente, incluido grasa subcutánea y peritenón (epitenón) [Loftus ML, 2012; Park GY, 2017].

Realmente, la activación del compartimento extrínseco (con mayor número de células que el propio tendón), también se necesita para conducir la curación a través de la acción complementaria de las células intrínsecas y extrínsecas. Sin embargo, cómo interactúan los compartimentos intrínsecos y extrínsecos en la

respuesta de curación fallida, es desconocido, y si el PRP (u otros productos regenerativos) deben ser liberados intra- o peritendinoso, o en ambos, y su interacción con los anestésicos locales, debe ser investigado. De acuerdo con hallazgos recientes [Papalia R, 2017], la liberación peritendinosa de PRP en las entesopatías fue efectivo en la reducción del dolor y produjo mejores resultados que las inyecciones en el propio tendón, en las tendinopatías del propio tendón.

Hay varios procedimientos para administrar el PRP, que pueden influir en los resultados clínicos y estructurales. La tenotomía con aguja consiste en la fenestración repetida del tendón con una aguja. El propósito del tratamiento es ocasionar un trauma local, dirigido a transformar “la curación crónica fallida”, en una lesión aguda con mayor potencial de curación. El objetivo es activar los mecanismos de curación agudos, es decir la inflamación y la angiogénesis. Sin embargo, hay algo de confusión en lo referente al procedimiento y la terminología asociada. En general, tenotomía, fenestraciones y punciones con aguja (neddling) son considerados sinónimos y describen de 20 a 50 pases con aguja a través del tendón [Kanaan Y et al, 2013; Jacobson JA et al, 2016]. Tratando de profundizar, otros autores describían 2 diferentes tipos de tenotomía con aguja, incluyendo la llamada técnica de “peppering”, que incluye menos fenestraciones tendinosas (aproximadamente 5 pases con aguja), y una tenotomía con aguja más agresiva, que incluye múltiples punciones, hasta conseguir el reblandecimiento del tejido. Ambos procedimientos han sido recientemente comparados [Gaspar MP et al. 2017]. Aunque los resultados son similares, se evidenció un incremento en la reducción del dolor a largo plazo en el grupo de la tenotomía, y en el grupo del “peppering” más pacientes requirieron cirugía abierta.

Nuestro protocolo también difirió de aquellos que publicaron el número de intervenciones. En realidad, acordes con la idea de que la tendinopatía se adquiere a través de muchos años y el hecho de que una sola intervención es improbable que cambie la estructura del tendón y la trayectoria de la tendinopatía, nosotros hemos practicado 2 intervenciones. En nuestro estudio, realizamos dos tenotomías secuenciales, con guía ecográfica, en un intervalo de 2 semanas, de 15 a 25 pases con aguja, con abrasión del periostio en la primera intervención, pero solo 10 pases con aguja en la segunda intervención, con infiltración intratendinosa (y probablemente peritendinosa) del producto, con inyección peritendinosa de anestésico local (lidocaina) y sin programa de ejercicio asociado. El procedimiento que proponemos puede ser útil en pequeños tendones, como el extensor común y el flexor común, para facilitar la infiltración de volúmenes crecientes del inyectable elegido.

Nosotros y otros autores presuponemos que la repetición de la inyección de PRP podría prolongar la exposición a factores de crecimiento y otras citoquinas liberadas por el PRP al tendón y de esa manera mejorar los resultados. Creany L, Montalvan B y Stenhouse G [Creany L, 2011; Montalvan B, 2016; Stenhouse G, 2013] repitieron las inyecciones con una diferencia de 2 a 4 semanas. Mientras no hay evidencias de los beneficios de la segunda inyección en la epicondilopatía [Glazmann MC, 2015], una segunda inyección incrementó los resultados en un estudio prospectivo randomizado de tendinopatía patelar [Zayni R, 2015]. Deseablemente, en el futuro, las intervenciones serán diseñadas según subgrupos de pacientes con diferentes necesidades tendinosas.

De acuerdo con un reciente meta-análisis [Miller LE, 2017], que incluía 12 estudios de epicondilopatía lateral dolorosa, un tamaño de efecto del 0.57 favorecía el tratamiento con PRP. Por ello, nuestro ensayo está infraponderado, ya que haría falta una muestra de 73 pacientes por grupo, para detectar cualquier diferencia significativa en los resultados clínicos. De acuerdo con estos datos, la mayoría de los estudios de la literatura, excepto uno [Mishra AK, 2014] examinando PRP en la epicondilopatía del codo, están infraponderados. Es más, la probabilidad de superioridad y el número necesitado para tratar, varía dependiendo del control [Tsikopoulos K, 2016].

En realidad, PRP ha sido comparado con varios inyectables, incluido sangre autóloga [Creany L, 2011; Thanasas C, 2011; Raeissadat SA, 2014], salino [Krogh TP, 2013; Palacio EP, 2016; Montalvan B, 2016] o corticoides [Peerbooms JC, 2010; Krogh TP, 2013; Palacio EP, 2016; Lebiezinski R, 2015], utilizando diferentes protocolos de tratamiento. Además, a la elección del comparador, el uso o no de la tenotomía o una variante más suave como el “peppering” (aproximadamente 5 fenestraciones) puede llevar a diferentes diferencias temporales en la eficacia del PRP. Por ejemplo, Peerbooms et al. [Peerbooms JC, 2010] y Lebiezinski et al. [Lebiezinski R, 2015], utilizaron la técnica del “peppering” y demostraron que el L-PRP era superior a los corticoides a los 12 meses pero no a los 3 y 6 meses de seguimiento, corroborando hallazgos de otros estudio con solo 3 meses de seguimiento [Krogh TP, 2013]. Por otro lado, otros estudios, con muestras pequeñas por grupo [20-25 pacientes), fallaron para encontrar diferencias entre salino y L-PRP a los 3 meses [Krogh TP, 2013] o entre salino y PRP puro a los 6 o 12 meses [Montalvan B, 2016]. El último estudio incluía pacientes con epicondilitis reciente. Del mismo modo, cuando se utilizó sangre autóloga como comparador, no hubo diferencias relevantes en los resultados primarios en un periodo de 6 meses [Creany L, 2011; Thanasas C, 2011].

De acuerdo con la potencia estimada utilizando nuestros datos clínicos, nuestros resultados nos son concluyentes, debido a un inadecuado tamaño de muestra. Sin embargo, todos estos estudios son de valor, dado que contribuyen a fortalecer los hallazgos de los meta-análisis y revisiones de meta-análisis.

Inicialmente este ensayo fue diseñado para hacer un seguimiento de 12 meses y los cambios en el dolor y la función fueron considerados resultados primarios [Martin JI, 2013]. Debido a la pérdida de datos clínicos, no fuimos capaces de detectar diferencias clínicas [Martín JI, 2019], por lo que planificamos otra visita de seguimiento a los 20 meses. Curiosamente, la longitud del seguimiento en la mayoría de ensayos clínicos controlados y randomizados (ECR) va de 3 a 6 meses [Fitzpatrick J, 2017; Miller LE, 2017; Saltychev M, 2018] y solo uno de cada tres ECR tiene seguimiento a 12 meses. Los seguimientos a largo plazo son importantes, porque las acciones del PRP recaen sobre mecanismos paracrinos, es decir que el pool molecular activa células locales, que responden al PRP sintetizando más proteínas señalizadoras, principalmente involucradas en la inflamación y angiogénesis [Andía I, 2015]. Esto puede tener repercusión en el dolor y la función a medio y largo plazo. Realmente, en contraste con los corticoides, los efectos del PRP no se observan a corto plazo, sino tras varios meses.

Sin embargo, en nuestro estudio, a pesar del largo tiempo de seguimiento, no encontramos un beneficio clínico (medido con el DASH-E y el VAS-P) adicional del PRP sobre la lidocaina.

Pese a ello, la probabilidad de detectar diferencias significativas en los efectos del tratamiento, puede mejorar, no solo realizando ensayos mayores y durante un periodo más largo de seguimiento, si no también midiendo otros parámetros que sean relevantes a las propiedades biológicas del producto. Estudios de laboratorio revelan que el PRP regenera el tendón lesionado, por lo que la medida de parámetros ecográficos que sean relevantes a las propiedades biológicas del producto, podrían ayudar a dilucidar qué mecanismo de acción es importante para su eficacia, y como este tipo de intervenciones podría ser mejorado.

Utilizando cinco valoraciones seriadas, durante 20 meses, encontramos que el grado de vascularización se regulaba a la baja a lo largo del tiempo, de forma diferente para el PRP que para la lidocaina. Además, el grosor tendinoso a lo largo del tiempo fue diferente en los tendones tratados con PRP. Estos hallazgos están en concordancia con datos experimentales que revelan la influencia del PRP sobre la inflamación, angiogénesis y anabolismo tisular [Yan R, 2017; Rubio-Azpeitia E, 2016; Lyras D, 2010] y con los datos ecográficos en la epicondilopatía [Krogh TP,

2013], que muestran un incremento del grosor tendinoso 3 meses tras la inyección de PRP comparado con salino. El PRP libera una miríada de proteínas señaladoras, por ejemplo VEGF (vascular endothelial growth factor), PF4 (platelet factor), TSP-1 (thrombospondin), PDGF (platelet derived growth factor), bFGF (basic fibroblastic growth factor) y endostatina, para modular la angiogénesis. Además el IGF-I (insulin-like growth factor) y el TGF- β 1 (transforming growth factor) estimulan la síntesis de colágeno 1 por las células tendinosas.

El PRP en combinación con la tenotomía puede modular la neovascularización, una característica típica de la respuesta fallida a la curación, que subyace en las tendinopatías. Sin embargo, aunque la estructura tendinosa mejora en términos de vascularización y engrosamiento, no se restaura la completa continuidad de las fibras. Es más, corroborando otros estudios, nosotros no conseguimos demostrar ninguna asociación entre los diferentes parámetros clínicos y ecográficos, en ninguno de los momentos de seguimiento. Aunque encontramos correlaciones entre el DASH, VAS-P, y la ecotextura y vascularización en el conjunto de todos los datos (dato no mostrado), no conseguimos mostrar correlaciones en los tiempos específicos de seguimiento. Las razones para este desajuste temporal es pobremente comprendido, y puede tener que ver no solo con las escalas clínicas empleadas, sino también con la forma en que los cambios degenerativos en el tendón, interactúan con los nervios periféricos, con la activación subsecuente de vías nociceptivas controladas por mecanismos superiores del SNC [Palaniswamy V, 2018]. Es más, como luego demostramos, dependiendo de las características clínicas y los hallazgos ecográficos basales (y no del adyuvante de la tenotomía), la mejoría clínica se manifestaba a diferentes tiempos [Martín JI, 2018].

En definitiva, en este subestudio del ensayo clínico donde valoramos los cambios estructurales ecográficos a los 20 meses, comprobamos que el PRP influyó sobre el grosor tendinoso y la vascularización de manera diferente a la lidocaina, pero el PRP no fue superior a la lidocaina en la reducción del dolor y la recuperación funcional tras 20 meses de tratamiento, en pacientes con epicondilopatía recalcitrante de codo.

La identificación de los factores clínicos y características del tendón que pueden predecir los resultados tras tenotomía con aguja, podrían ayudar a optimizar las estrategias terapéuticas. Nosotros creamos un modelo que tenía en cuenta las variables entre sujetos y entre tendones (características ecográficas pretratamiento) y su influencia en la respuesta terapéutica a la tenotomía con aguja asociada con PRP o lidocaína. En nuestro modelo de efectos lineales mezclados, la variación introducida por el tipo de inyectable no explicó ninguna

diferencia en los resultados clínicos. Igualmente, la presencia de irregularidad cortical o el engrosamiento tendinoso no explicó la variabilidad en los resultados clínicos. Por el contrario, encontramos que la neovascularización influía significativamente en la respuesta terapéutica a la tenotomía. Es más, las interacciones entre sexo, grado de colesterolemia y características ecográficas, que incluyeron neovascularización, ecotextura y entesofitos, eran predictores significativos del patrón temporal de cambios funcionales. De acuerdo con estos hallazgos, los seguimientos a corto plazo pueden ser inapropiados para valorar la eficacia del tratamiento, dado que las características del paciente modulan el tiempo de mejoría.

Si la ecografía puede discriminar entre diferentes tipos de pacientes y funcionar como una potencial herramienta pronóstica en las intervenciones tendinosas, está bajo observación. Struijs et al. analizaron el valor predictivo de la ecografía en pacientes con codo de tenista que siguieron dos diferentes tratamientos conservadores: un grupo con abrazadera (ortesis), y otro grupo con terapia física. En este estudio las anomalías ecográficas no tuvieron valor predictivo de la efectividad de estas terapias (Struijs PA, 2005). No obstante, otros autores observaron una correlación negativa entre la hipocogenicidad y los resultados tras terapia física [Clarke AW et al., 2010]. En estos pacientes, la presencia de ligamento colateral radial roto y el tamaño de las roturas intrasustancia, se correlacionó con pobres resultados a los 6 meses.

Hasta ahora no se había explorado el valor predictivo de la ecografía tras tenotomía con aguja en las epicondilopatías del codo. Sin embargo, en el tendón patelar, los resultados clínicos fueron mejores en tendones con áreas bien definidas de tendinosis, comparativamente con tendones con áreas mal definidas, cuatro semanas tras tenotomía [Kanaan Y et, 2013].

A pesar de las diferencias anatómicas y biológicas sustanciales entre las epicondilopatías lateral y medial, nosotros introdujimos ambas patologías en nuestro estudio. Encontramos diferencias significativas en el estado de la vascularización pretratamiento, dado que el tendón extensor común está más vascularizado.

Al contrario que otros estudios que involucraron al tendón aquileo, en los cuales la presencia de vascularización pretratamiento se correlacionó con los síntomas, pero no predijo los resultados [Ohberg L et al., 2001; de Vos RJ et al., 2007; Zanetti M et al, 2003]. Tanto la vascularización como la ecotextura tuvieron un efecto significativo en los resultados clínicos (DASH) en nuestro modelo de mezcla de efectos. Sin embargo, no identificamos ninguna asociación entre vascularización y ecotextura, y la situación clínica pretratamiento.

En suma, nuestros datos revelan un importante beneficio clínico tras la tenotomía con aguja, en términos de los cambios experimentados a lo largo del tiempo en DASH y VAS-P. Aunque el DASH no es un cuestionario específico de codo, es la primera o segunda opción para la valoración de las tendinopatías de codo [Evans JP et al, 2018]. A señalar, que es el único cuestionario que ha sido analizado para la validación intercultural en español [Rosales RS et al, 2002]. Cambios en el DASH de 10 (5 a 15) puntos, se considera que representan una mejoría importante para los pacientes, la denominada Mínima Diferencia Clínicamente Importante (MDCI) [Sorensem et al, 2013; Franchignoni F et al, 2014]. Nuestros datos muestran mejorías en el DASH mayores que las MDCI tras un año, pero las interacciones entre las diferentes características demográficas, metabólicas y ecográficas pretratamiento, determinaron la progresión en el tiempo de la respuesta clínica. Del mismo modo, el dolor alcanzó una reducción clínica significativa del 56,9% tras 12 meses.

En nuestro contexto de hospital terciario, nuestra muestra, refleja las típicas características demográficas de la epicondilopatía, dado que los pacientes se situaban al final de los 40 y la mayoría eran trabajadores manuales. Curiosamente, nuestros datos revelaron que la hipercolesterolemia podía influenciar la respuesta clínica a la tenotomía con aguja. Existe una conexión entre tendinopatía e hipercolesterolemia, y una reciente hipótesis sugiere que el depósito de colesterol dentro del tendón puede iniciar una inflamación crónica subclínica y la subsecuente degeneración tendinosa [Abate M et al, 2013]. Tres de ocho pacientes con hipercolesterolemia (todos tomando estatinas), no realizaban trabajos manuales y eran sedentarios, lo que sugiere que la patología metabólica puede explicar su tendinopatía. Por qué los pacientes con hipercolesterolemia pueden responder mejor a la tenotomía es curioso. Estos hallazgos son considerados como “generadores de hipótesis”, y requieren confirmación.

Que los pacientes alcancen una mejoría MDCI a los 3, 6 o 12 meses depende de la interacción entre sexo, metabolismo graso, neovascularización, ecotextura y entesofitos. Sin embargo, el concepto de que estas características pueden modular la respuesta a la tenotomía con aguja es nuevo y requiere confirmación en otros estudios.

En nuestro estudio, el PRP se preparó en una sala estéril, siguiendo los procedimientos operativos estándar, y el coste del PRP por tratamiento fue de 46 €. La tenotomía llevó el mismo tiempo tanto con PRP como con lidocaína, como coadyuvantes. El tiempo medio de ocupación de la sala, en ambos casos fue de 15-20 minutos.

Nuestro estudio tiene diferentes limitaciones: 1. Si el PRP es superior a la lidocaina en este contexto, se mantiene sin resolver en este ensayo, en parte por la gran cantidad de datos perdidos, no atribuible a pacientes perdidos, sino a otras razones. Nosotros no realizamos recordatorios telefónicos de las citas a los pacientes y no controlamos si los pacientes que habían asistido a la cita del control ecográfico, luego asistían también a la cita con el traumatólogo. En realidad, muchos perdían su cita clínica, por los largos tiempos de espera. Es más, algunos cuestionarios de DASH-E fueron incompletamente rellenados, y no pudieron ser computados. 2. El diagnóstico es meramente clínico, basado en signos clínicos y dolor local. 3. Nosotros realizamos una terapia combinada, es decir tenotomía + PRP, y la posible acción sinérgica de la tenotomía con el PRP no está bien estudiada. Pocos estudios han comparado la tenotomía seca con las inyecciones de PRP como terapias alternativas [Peerbooms JC, 2010]. La falta de un grupo con tenotomía seca en nuestro ensayo, significa que no podemos, con certeza, descartar el efecto de la tenotomía seca como el primer conductor de los beneficios terapéuticos. Es más, los efectos del PRP o lidocaina sin tenotomía, persisten sin ser dilucidados. Más investigaciones con un grupo control sin tenotomía con aguja, es mandatorio para confirmar estos resultados. 4. El DASH-E es la única escala funcional validada en español, pero tiene importantes limitaciones para valorar la función del codo, dado que otras patologías del miembro superior artefactan los resultados en el cuestionario DASH-E. 5. De acuerdo con los más recientes metaanálisis que incluyen información sobre el PRP [Fitzpatrick J, 2017; Miller LE, 2017; Saltychev M, 2018], nuestro estudio está infraponderado para detectar diferencias en los resultados clínicos y probables cambios ecográficos. Nosotros calculamos el tamaño muestral para los resultados funcionales primarios basados en un ECR previo [Peerbooms JC, 2010], que comparaba PRP con corticoides en epicondilopatía lateral, pero no se estimó el tamaño muestral para las variables ecográficas. 6. Nosotros hemos incluido pacientes tanto con epicondilopatía lateral como medial, lo que añade heterogeneidad a nuestros resultados. 7. Primero, no recomendamos ningún programa de ejercicio específico y no controlamos la modificación de actividad de los pacientes. Nuestra población estaba formada principalmente por trabajadores manuales, y la continuación de la exposición al trabajo [Descatha A et al, 2016], puede influir los resultados. 8. El estudio ecográfico se realizó utilizando ecografía Doppler color convencional. Aunque elaboramos cuidadosamente nuestros protocolos de valoración ecográfica, la variabilidad operador-dependiente, es inevitable; somos conscientes que herramientas en investigación para una estimación más precisa de los ecotipos mediante la caracterización tisular

ecográfica computerizada (CTEC), podría eliminar la variabilidad. En este sentido, la utilización de ecografía con contraste podría ser más eficiente en la valoración de la vascularización tras la inyección con PRP [Chaudhury S, 2013]. Sin embargo el tiempo de ocupación de la sala de ecografía es una limitación intrínseca de la organización de nuestro Servicio de Salud, y nuestra investigación se ha realizado en un Hospital Universitario de Referencia para más de 700.000 habitantes.

Los análisis “intention-to-treat” reflejan que la doble tenotomía con lidocaina o PRP como adyuvantes, es efectiva en producir una reducción clínicamente significativa en el DASH y VAS-P, en una cohorte de pacientes con tendinopatía recalcitrante de codo. En más del 70% de los casos, la tenotomía tenía éxito, cuando el resto de terapias conservadoras habían fallado, y ambos adyuvantes parecen tener una eficacia comparable con este limitado tamaño muestral. Por tanto recomendamos tenotomía húmeda con PRP/lidocaina como una importante opción de segunda línea, en pacientes en los que la terapia física conservadora haya fracasado, siendo fundamental describir y discutir los detalles de nuestro protocolo de actuación, que puedan implicar consecuencias clínicas. Los pacientes son normalmente tratados siguiendo el tradicional esquema de aproximación a la enfermedad de “ensayo-error”. No podemos predecir que pacientes experimentarán una respuesta positiva a la tenotomía. Nuevos modelos que combinen características demográficas, genéticas y metabólicas, con las características ecográficas de la entidad, pueden ayudar en la identificación de los pacientes respondedores, mejorando así la eficacia del manejo conservador de la tendinopatía.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1) Dos tenotomías húmedas con aguja, es una terapia segura que reduce el dolor, mejora la función e induce cambios estructurales en los tendones del codo a los 20 meses.
- 2) No encontramos ninguna diferencia clínica entre los efectos de los adyuvantes, PRP y lidocaina, en la reducción del dolor o en la recuperación funcional.
- 3) Los cambios en el grosor y la vascularización difieren a lo largo del tiempo, dependiendo del adyuvante: el PRP tiene una mayor influencia sobre los cambios temporales de la vascularización y el engrosamiento tendinoso, pero estos cambios no se correlacionan con la evolución clínica.
- 4) La presencia de neovascularización tendinosa basal es predictivo de buena respuesta terapéutica a la tenotomía.
- 5) Las interacciones entre sexo, hipercolesterolemia y características ecográficas, que incluyeron neovascularización, ecotextura y entesofitos, eran predictores significativos del patrón temporal de cambios funcionales. De acuerdo con estos hallazgos, los seguimientos a corto plazo pueden ser inapropiados para valorar la eficacia del tratamiento, dado que las características del paciente modulan el tiempo de mejoría.

PERPECTIVAS FUTURAS

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Nuestro estudio ha utilizado un diseño concreto de tenotomía (15-20 festraciones con aguja), que per se tiene un efecto importante, pero existen otras intervenciones percutáneas menos agresivas que podrían permitir valorar de manera más precisa el efecto del adyuvante y la efectividad intrínseca del PRP. Futuras terapias en investigación deberán enfrentar la tenotomía a la infiltración con PRP peritendinosa.

Nuestros resultados abren la vía al diseño de un tratamiento personalizado, en función de la localización anatómica, entesopatía vs tendinopatía no insercional, características ecográficas del tendón afecto así como las características demográficas y clínicas de cada paciente.

La formulación óptima de PRP y el mejor protocolo de tratamiento para pacientes con tendinopatías no se conoce todavía. El volumen y el número de inyecciones permanecen sin definir, y los estudios clínicos publicados hasta ahora presentan gran variabilidad en cuanto al volumen de plasma que oscila entre 1.5-4 ml; la concentración de plaquetas 1-8x, la concentración de leucocitos desde no detectable a 5x, el número de inyecciones 1-3, la activación del plasma ex vivo con Ca²Cl/activación in situ con los factores titulares, el intervalo entre inyecciones 1-4 semanas. Futuras investigaciones debieran determinar la eficacia de las diferentes formulaciones de PRP.

Así mismo el estudio de productos celulares, como la fracción vascular estromal de la grasa (SVF) abre nuevos campos en la investigación de las Terapias Biológicas para las tendinopatías.

La ecografía se consolida como una herramienta clínica fundamental en la investigación y diseño de nuevas terapias, que permite alcanzar con total precisión espacial las dianas terapéuticas, tanto intrínsecas como extrínsecas al tendón. Además del valor diagnóstico, la ecografía Doppler permite describir mecanismos biológicos activados tras la intervención percutánea mínimamente invasiva.

BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

- 1)** Abat F, Alfredson H, Cucchiarini M, Madry H, Marmotti A, Mouton C, Oliveira JM, Pereira H, Peretti GM, Spang C, Stephen J, van Bergen CJA y de Girolamo L. Current trends in tendinopathy: consensus of the ESSKA basic science committee. Part II: treatment options. *Journal of Experimental Orthopaedics*. 2018; 5:38.
- 2)** Abate M, Silbernagel KG, Siljeholm C, Di Iorio A, De Amicis D, Salini V, Werner S, Paganelli R. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(3):235.
- 3)** Abate M, Schiavone C, Di Carlo L, Salini V. Achilles tendon and plantar fascia in recently diagnosed type II diabetes: role of body mass index. *ClinRheumatol*. 2012 Jul; 31(7):1109-13.
- 4)** Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I. Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Apr; 52(4):599-608.
- 5)** Ackermann PW¹, Renström P. Tendinopathy in sport. *Sports Health*. 2012 May; 4(3):193-201.
- 6)** Ahmad Z, Brooks R, Kang SN, Weaver H, Nunney I, Tytherleigh-Strong G, Rushton N. The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes in lateral epicondylitis. *Arthroscopy*. 2013 Nov; 29(11):1851-62. Review.
- 7)** Alfredson H. The chronic painful Achilles and patellar tendon: research on basic biology and treatment. *Scand J Med Sci Sports*. 2005 Aug; 15(4):252-9.
- 8)** Al-Qattan MM. Factors in the pathogenesis of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Am*. 2006 Nov; 31(9):1527-34. Review
- 9)** Andia I, Sanchez M, Maffulli N. Tendon healing and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Oct; 10(10):1415-26.
- 10)** Andia I, Sánchez M, Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Jan; 12(1):7-22. Review.
- 11)** Andia I, Maffulli N. Platelet-rich plasma for muscle injury and tendinopathy. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2013 Dec; 21(4):191-8. Review.
- 12)** Andia I, Rubio-Azpeitia E. Angiogenic and innate immune responses triggered by PRP in tendon cells are not modified by hyperuricemia. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 Nov 17; 4(3):292-7.
- 13)** Andia I, Rubio-Azpeitia E, Maffulli N. Platelet-rich plasma modulates the secretion of inflammatory/angiogenic proteins by inflamed tenocytes. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 May; 473(5):1624-34.

- 14)** Andia I, Abate M. Hyperuricemia in Tendons. *AdvExp Med Biol.* 2016; 920:123-32. Review.
- 15)** Andia I, Maffulli N. Biological Therapies in Regenerative Sports Medicine. *Sports Med* 2017;47(5):807-828.
- 16)** Andia I, Martin JI, Maffulli N. Advances with platelet rich plasma therapies for tendon regeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 18(4):389-98.
- 17)** Andres BM, Murrell GA. Treatment of tendinopathy: what works, what does not, and what is on the horizon. *ClinOrthopRelat Res.* 2008 Jul; 466(7):1539-54. Review
- 18)** Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999 Jul-Aug; 14(4):529-35.
- 19)** Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *ThrombHaemost.* 2004 Jan; 91(1):4-15. Review
- 20)** Anitua E, Andía I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zalduendo M, de la Fuente M, Nurden P, Nurden AT. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res.* 2005 Mar; 23(2):281-6.
- 21)** Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo M, de la Fuente M, Orive G, Azofra J, Andia I. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A.* 2006 May; 77(2):285-93.
- 22)** Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol.* 2006 May; 24(5):227-34. Review.
- 23)** Anitua E, Sánchez M, Zalduendo MM, de la Fuente M, Prado R, Orive G, Andía I. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif.* 2009 Apr; 42(2):162-70.
- 24)** Arirachakaran A, Sukthuyat A, Sisayanarane T, Laoratanavoraphong S, Kanchanatawan W, Kongtharvonskul J. Platelet-rich plasma versus autologous blood versus steroid injection in lateral epicondylitis: systematic review and network meta-analysis. *J OrthopTraumatol.* 2016 Jun; 17(2):101-12. Review.
- 25)** Aström M, Rausing A. Chronic Achilles tendinopathy. A survey of surgical and histopathologic findings. *ClinOrthopRelat Res.* 1995 Jul; (316):151-64.
- 26)** Aström M. Laser Doppler flowmetry in the assessment of tendon blood flow. *Scand J Med Sci Sports.* 2000 Dec; 10(6):365-7.

- 27)** Bachta A, Rowicki K, Kisiel B, Żabicka M, Elert-Kopeć S, Płomiński J, Tłustochowicz W, Maliborski A. Ultrasonography versus magnetic resonance imaging in detecting and grading common extensor tendon tear in chronic lateral epicondylitis. *PLoS One*. 2017 Jul 27; 12(7):e0181828.
- 28)** Baksh N1, Hannon CP, Murawski CD, Smyth NA, Kennedy JG. Platelet-rich plasma in tendon models: a systematic review of basic science literature. *Arthroscopy*. 2013 Mar; 29(3):596-607.
- 29)** Bashford GR1, Tomsen N, Arya S, Burnfield JM, Kulig K. Tendinopathy discrimination by use of spatial frequency parameters in ultrasound B-mode images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008 May; 27(5):608-15.
- 30)** Behera P, Dhillon M, Aggarwal S, Marwaha N, Prakash M. Leukocyte-poor platelet-rich plasma versus bupivacaine for recalcitrant lateral epicondylar tendinopathy. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2015 Apr; 23(1):6-10
- 31)** Behzad H, Sharma A, Mousavizadeh R, Lu A, Scott A. Mast cells exert pro-inflammatory effects of relevance to the pathophysiology of tendinopathy. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(6):R184
- 32)** Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, Corsi MM, Banfi G, Maroni P, Desiderio MA. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J Cell Physiol*. 2010 Nov; 225(3):757-66.
- 33)** Benjamin M, Qin S, Ralphs JR. Fibrocartilage associated with human tendons and their pulleys. *J Anat*. 1995 Dec; 187 (Pt 3):625-33.
- 34)** Best TM, McElhaney J, Garrett WE Jr, Myers BS. Characterization of the passive responses of live skeletal muscle using the quasi-linear theory of viscoelasticity. *J Biomech*. 1994 Apr; 27(4):413-9.
- 35)** Bi Y, Han Z, Shu H, Caramazza A. Nouns, verbs, objects, actions, and the animate/inanimate effect. *Cogn Neuropsychol*. 2007 Jul; 24(5):485-504.
- 36)** Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011 Jun 18; 377(9783):2115-26.
- 37)** Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Joensen J, Couppe C, Ljunggren AE, Stergioulas A, Johnson MI. A systematic review with procedural assessments and meta-analysis of low level laser therapy in lateral elbow tendinopathy (tennis elbow). *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 May 29; 9:75. Review.
- 38)** Boesen AP, Hansen R, Boesen MI, Malliaras P, Langberg H. Effect of High-Volume Injection, Platelet-Rich Plasma, and Sham Treatment in Chronic Midportion Achilles Tendinopathy: A Randomized Double-Blinded Prospective Study. *Am J Sports Med*. 2017; 45(9):2034-43.

- 39)** Bosch G, van Schie HT, de Groot MW, Cadby JA, van de Lest CH, Barneveld A, van Weeren PR. Effects of platelet-rich plasma on the quality of repair of mechanically induced core lesions in equine superficial digital flexor tendons: A placebo-controlled experimental study. *J Orthop Res.* 2010 Feb;28(2):211-7.
- 40)** Bosch G, René van Weeren P, Barneveld A, van Schie HT. Computerised analysis of standardised ultrasonographic images to monitor the repair of surgically created core lesions in equine superficial digital flexor tendons following treatment with intratendinous platelet rich plasma or placebo. *Vet J.* 2011 Jan;187(1):92-8.
- 41)** Bosch G, Moleman M, Barneveld A, van Weeren PR, van Schie HT. The effect of platelet-rich plasma on the neovascularization of surgically created equine superficial digital flexor tendon lesions. *Scand J Med Sci Sports.* 2011 Aug;21(4):554-61.
- 42)** Boswell SG1, Schnabel LV, Mohammed HO, Sundman EA, Minas T, Fortier LA. Increasing platelet concentrations in leukocyte-reduced platelet-rich plasma decrease collagen gene synthesis in tendons. *Am J Sports Med.* 2014 Jan;42(1):42-9.
- 43)** Buchbinder R, Green S, Youd JM, Johnston RV. Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4).Review.
- 44)** Calfee RP, Patel A, DaSilva MF, Akelman E. Management of lateral epicondylitis: current concepts. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008 Jan;16(1):19-29. Review
- 45)** Capasso G, Testa V, Maffulli N, Bifulco G. Aprotinin, corticosteroids and normosaline in the management of patellar tendinopathy in athletes: a prospective randomized study. *Sports Exerc Injury.* 1997;3:111-115
- 46)** Carofino B, Chowaniec DM, McCarthy MB, Bradley JP, Delaronde S, Beitzel K, Cote MP, Arciero RA, Mazzocca AD. Corticosteroids and local anesthetics decrease positive effects of platelet-rich plasma: an in vitro study on human tendon cells. *Arthroscopy.* 2012 May; 28(5):711-9.
- 47)** Carr AJ, Norris SH. The blood supply of the calcaneal tendon. *J Bone Joint Surg Br.* 1989 Jan; 71(1):100-1.
- 48)** Chabot V, Dromard C, Rico A, Langonné A, Gaillard J, Guilloton F, Casteilla L, Sensebé L. Urokinase-type plasminogen activator receptor interaction with β 1 integrin is required for platelet-derived growth factor-AB-induced human mesenchymal stem/stromal cell migration. *Stem Cell Res Ther.* 2015 Sep 29; 6:188.
- 49)** Chan O, O'Dowd D, Padhiar N, Morrisey D, King J, Jalan R et al. High volume image guided injections in chronic Achilles tendinopathy. *Disability and Rehabilitation.* 2008 30; 20-22:1697-1708.

- 50)** Chaudhury S, de La Lama M, Adler RS, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of lateral epicondylitis: sonographic assessment of tendon morphology and vascularity (pilot study). *Skeletal Radiol.* 2013; 42(1):91-7.
- 51)** Clarke AW, Ahmad M, Curtis M, Connell DA Lateral elbow tendinopathy: correlation of ultrasound findings with pain and functional disability. *Am J Sports Med* 2010; 38(6):1209-1214.
- 52)** Coombes BK, Bisset L, Brooks P, Khan A, Vicenzino B. Effect of corticosteroid injection, physiotherapy, or both on clinical outcomes in patients with unilateral lateral epicondylalgia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Feb 6; 309(5):461-9.
- 53)** Couppé C, Kongsgaard M, Aagaard P, Hansen P, Bojsen-Moller J, Kjaer M, Magnusson SP. Habitual loading results in tendon hypertrophy and increased stiffness of the human patellar tendon. *J Appl Physiol (1985).* 2008 Sep; 105(3):805-10.
- 54)** Creaney L, Wallace A, Curtis M, Connell D. Growth factor-based therapies provide additional benefit beyond physical therapy in resistant elbow tendinopathy: a prospective, single-blind, randomised trial of autologous blood injections versus platelet-rich plasma injections. *Br J Sports Med.* 2011 Sep; 45(12):966-71.
- 55)** Cross JA, Cole BJ, Spatny KP, Sundman E, Romeo AA, Nicholson GP, Wagner B, Fortier LA. Leukocyte-Reduced Platelet-Rich Plasma Normalizes Matrix Metabolism in Torn Human Rotator Cuff Tendons. *Am J Sports Med.* 2015 Dec; 43(12):2898-906.
- 56)** Czekay RP1, Wilkins-Port CE, Higgins SP, Freytag J, Overstreet JM, Klein RM, Higgins CE, Samarakoon R, Higgins PJ. PAI-1: An Integrator of Cell Signaling and Migration. *Int J Cell Biol.* 2011; 2011:562481.
- 57)** D'Addona A, Maffulli N, Formisano S, Rosa D. Inflammation in tendinopathy. *Surgeon.* 2017 Oct; 15(5):297-302.
- 58)** Dakin SG, Martinez FO, Yapp C, Wells G, Oppermann U, Dean BJ, Smith RD, Whewey K, Watkins B, Roche L, Carr AJ. Inflammation activation and resolution in human tendon disease. *SciTransl Med.* 2015 Oct 28; 7(311):311ra173.
- 59)** Danielson P, Alfredson H, Forsgren S. Immunohistochemical and histochemical findings favoring the occurrence of autocrine/paracrine as well as nerve-related cholinergic effects in chronic painful patellar tendon tendinosis. *Microsc Res Tech.* 2006 Oct; 69(10):808-19.
- 60)** de Jonge S, Tol JL, Weir A, Waarsing JH, Verhaar JA, de Vos RJ. The Tendon Structure Returns to Asymptomatic Values in Nonoperatively Treated Achilles Tendinopathy but Is Not Associated With Symptoms: A Prospective Study. *Am J Sports Med.* 2015 Dec; 43(12):2950-8.

- 61)** de Jorge EG, Macor P, Paixão-Cavalcante D, Rose KL, Tedesco F, Cook HT, Botto M, Pickering MC. The development of atypical hemolytic uremic syndrome depends on complement C5. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan; 22(1):137-45.
- 62)** de Vos D, Bruggeman FJ, Westerhoff HV, Bakker BM. How molecular competition influences fluxes in gene expression networks. *PLoS One*. 2011; 6(12):e28494.
- 63)** de Vos RJ, Weir A, Cobben LP, Tol JL. The value of power Doppler ultrasonography in Achilles tendinopathy: a prospective study. *Am J Sports Med* 2007;35(10):1696-1701.
- 64)** de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, Tol JL. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Jan 13; 303(2):144-9.
- 65)** Deans VM1, Miller A, Ramos J. A prospective series of patients with chronic Achilles tendinopathy treated with autologous-conditioned plasma injections combined with exercise and therapeutic ultrasonography. *J Foot Ankle Surg*. 2012 Nov-Dec; 51(6):706-10.
- 66)** Del Buono A, Oliva F, Osti L, Maffulli N. Metalloproteases and tendinopathy. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013 May 21;3(1):51-7.
- 67)** Descatha A, Albo F, Leclerc A, et al. Lateral Epicondylitis and Physical Exposure at Work? A Review of Prospective Studies and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68(11):1681-1687.
- 68)** David M. Dohan-Ehrenfest, Isabel Andia, Matthias A. Zumstein, Chang-Qing Zhang, Nelson R. Pinto, and Tomasz Bielecki. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014 Jan-Mar; 4(1): 3–9.
- 69)** Dones VC 3rd, Grimmer K, Thoirs K, Suarez CG, Luker J. The diagnostic validity of musculoskeletal ultrasound in lateral epicondylalgia: a systematic review. *BMC Med Imaging*. 2014 Mar 3;14:10.
- 70)** Dragoo JL1, Wasterlain AS, Braun HJ, Nead KT. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2014 Mar; 42(3):610-8.
- 71)** Dymont NA, Galloway JL. Regenerative biology of tendon: mechanisms for renewal and repair. *Curr Mol Biol Rep*. 2015 Sep; 1(3):124-131.
- 72)** Epro G, Mierau A, Doerner J, Luetkens JA, Scheef L, Kukuk GM, Boecker H, Maganaris CN, Brüggemann GP, Karamanidis K. The Achilles tendon is mechanosensitive in older adults: adaptations following 14 weeks versus 1.5 years of cyclic strain exercise. *J Exp Biol*. 2017 Mar 15; 220(Pt 6):1008-1018.

- 73)** Evans JP, Smith CD, Fine NF, et al. Clinical rating systems in elbow research-a systematic review exploring trends and distributions of use. *J Shoulder Elbow Surg* 2018 Feb 12. pii: S1058-2746(18)30014-4. doi: 10.1016/j.jse.2017.12.027.
- 74)** 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*. 2016 Sep 24. Review.
- 75)** Finnoff JT, Fowler SP, Lai JK, Santrach PJ, Willis EA, Sayeed YA, Smith J. Treatment of chronic tendinopathy with ultrasound-guided needle tenotomy and platelet-rich plasma injection. *PM R*. 2011 Oct; 3(10):900-11.
- 76)** Fitzgerald MJ. Undergraduate medical anatomy teaching. *J Anat*. 1992 Feb;180(Pt 1):203-209
- 77)** Fitzpatrick J1, Bulsara M2, Zheng MH1. The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Tendinopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Am J Sports Med*. 2017 Jan; 45(1):226-233.
- 78)** Flad HD1, Brandt E. Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Jul; 67(14):2363-86.
- 79)** Ford RD, Schmitt WP, Lineberry K, Luce P. A retrospective comparison of the management of recalcitrant lateral elbow tendinosis: platelet-rich plasma injections versus surgery. *Hand (N Y)*. 2015 Jun; 10(2):285-91.
- 80)** Franchignoni F, Vercelli S, Giordano A, Sartorio F, Bravini E, Ferriero G. Minimal clinically important difference of the disabilities of the arm, shoulder and hand outcome measure (DASH) and its shortened version (QuickDASH). *J Orthop Sports Phys Ther* 2014; 44(1):30-39.
- 81)** Fu SC, Rolf C, Cheuk YC, Lui PP, Chan KM. Deciphering the pathogenesis of tendinopathy: a three-stages process. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol*. 2010 Dec 13;2:30
- 82)** Gabel GT1, Morrey BF. Operative treatment of medial epicondylitis. Influence of concomitant ulnar neuropathy at the elbow. *J Bone Joint Surg Am*. 1995 Jul; 77(7):1065-9.
- 83)** Gardner RC. Tennis elbow: diagnosis, pathology and treatment. Nine severe cases treated by a new reconstructive operation. *Clin Orthop Relat Res*. 1970 Sep-Oct; 72:248-53.
- 84)** Gaspar MP, Motto MA, Lewis S, et al. Platelet-Rich Plasma Injection With Percutaneous Needling for Recalcitrant Lateral Epicondylitis: Comparison of Tenotomy and Fenestration Techniques. *Orthop J Sports Med* 2017;5(12):2325967117742077

- 85)** Gautam VK, Verma S, Batra S, Bhatnagar N, Arora S. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injection for recalcitrant lateral epicondylitis: clinical and ultrasonographic evaluation. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2015 Apr; 23(1):1-5.
- 86)** Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005 Dec; 115(12):3378-84. Review.
- 87)** Glazmann MC, Audigé L. Platelet-rich plasma for chronic lateral epicondylitis: Is one injection sufficient? *Arch Orthop Trauma Surg* 2015; 135(12):1637-45.
- 88)** Gleissner Christian A., Shaked Iftach, Little Kristina M., Ley Klaus. CXCL4 induces a unique transcriptome in monocyte-derived macrophages. *J Immunol*. 2010 May 1; 184(9): 4810–4818.
- 89)** Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Ouden BL. Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: a double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2011 Jun; 39(6):1200-8.
- 90)** Grosse U, Syha R, Martirosian P, Wuerslin C, Horger M, Grözinger G, Schick F, Springer F. Ultrashort echo time MR imaging with off-resonance saturation for characterization of pathologically altered Achilles tendons at 3 T. *Magn Reson Med*. 2013 Jul; 70(1):184-92.
- 91)** Guelfi M, Pantalone A, Vanni D, Abate M, Guelfi MG, Salini V. Long-term beneficial effects of platelet-rich plasma for non-insertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Surg*. 2015 Sep; 21(3):178-81.
- 92)** Hammerman M, Aspenberg P, Eliasson P. Microtrauma stimulates rat Achilles tendon healing via an early gene expression pattern similar to mechanical loading. *J Appl Physiol* (1985) 2014; 116(1):54-60.
- 93)** Hansen M1, Kongsgaard M, Holm L, Skovgaard D, Magnusson SP, Qvortrup K, Larsen JO, Aagaard P, Dahl M, Serup A, Frystyk J, Flyvbjerg A, Langberg H, Kjaer M. Effect of estrogen on tendon collagen synthesis, tendon structural characteristics, and biomechanical properties in postmenopausal women. *J Appl Physiol*. 2009 Apr; 106(4):1385-93.
- 94)** Harrison P; Subcommittee on Platelet Physiology. The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018 Jul 4. doi: 10.1111/jth.14223.
- 95)** Heijnen H1, van der Sluijs P2. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules ... or not? *J Thromb Haemost*. 2015 Dec; 13(12):2141-51.
- 96)** María Teresa Hervás a, María José Navarro Collado a, b, Salvador Peiró b, c, José Luis Rodrigo Pérez d, Pedro López Matéu a, Isabel Martínez Tello. Versión española del cuestionario DASH. Adaptación transcultural, fiabilidad, validez y sensibilidad a los cambios Spanish version of the DASH questionnaire. Cross-cultural

adaptation, reliability, validity and responsiveness. *Medicina Clínica* 2006 Sep; 127(12): 441-447.

97) Hodgson RJ, O'Connor PJ, Hensor EM, Barron D, Robinson P. Contrast-enhanced MRI of the subdeltoid, subacromial bursa in painful and painless rotator cuff tears. *Br J Radiol.* 2012 Nov; 85(1019):1482-7.

98) Hong-Yun Li and Ying-Hui Hua. Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *BioMed Research International*. Volume 2016, Article ID 6492597, 9 pages. Review .

99) Hoogvliet P1, Randsdorp MS, Dingemanse R, Koes BW, Huisstede BM. Does effectiveness of exercise therapy and mobilisation techniques offer guidance for the treatment of lateral and medial epicondylitis? A systematic review. *Br J Sports Med.* 2013 Nov; 47(17):1112-9.

100) Hsu SH, Moen TC, Levine WN, Ahmad CS. Physical examination of the athlete's elbow. *Am J Sports Med.* 2012 Mar; 40(3):699-708. Review

101) Huisman E, Lu A, McCormack RG, Scott A. Enhanced collagen type I synthesis by human tenocytes subjected to periodic in vitro mechanical stimulation. *BMC MusculoskeletDisord.* 2014 Nov 21; 15:386.

102) Hunt P. The physiologic role and therapeutic potential of the Mpl-ligand in thrombopoiesis. *Stem Cells.* 1995 Nov; 13(6):579-87. Review

103) Jacobson JA, Kim SM, Brigido MK. Ultrasound-Guided Percutaneous Tenotomy. *Semin Musculoskelet Radiol* 2016; 20(5):414-421.

104) Jafari L, Vachon P, Beaudry F, Langelier E. Histopathological, biomechanical, and behavioral pain findings of Achilles tendinopathy using an animal model of overuse injury. *Physiol Rep.* 2015 Jan 19; 3(1).

105) Järvinen M. Epidemiology of tendon injuries in sports. *Clin Sports Med.* 1992 Jul; 11(3):493-504. Review

106) Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *ThrombHaemost.* 2009 Aug; 102(2):248-57. Review

107) Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Shin S. Platelet-rich plasma stimulates cell proliferation and enhances matrix gene expression and synthesis in tenocytes from human rotator cuff tendons with degenerative tears. *Am J Sports Med.* 2012 May; 40(5):1035-45.

108) Josefsson EC, Burnett DL, Lebois M, Debrincat MA, et al. Platelet production proceeds independently of the intrinsic and extrinsic apoptosis pathways. *Nat Commun.* 2014 Mar 17; 5:3455.

109) Józsa L, Bálint JB, Réffy A, Demel Z. Histochemical and ultrastructural study of adult human tendon. *Acta Histochem.* 1979; 65(2):250-7.

- 110)** Jozsa, Laszlo G. and Kannus, Pekka. Human Tendons: Anatomy, Physiology, and Pathology. Editorial: Human Kinetics, Champaign, Illinois, U.S.A., 1997
- 111)** Kajikawa Y. Research core and framework of sustainability science. Sustainability Science. October 2008, Volume 3, Issue 2, pp 215–239 .ISBN 10: 0873224841 / ISBN 13: 9780873224840
- 112)** Kanaan Y, Jacobson JA, Jamadar D, Housner J, Caoili EM. Sonographically Guided Patellar Tendon Fenestration.Prognostic Value of Preprocedure Sonographic Findings. J Ultrasound 2013;32(5):771-777.
- 113)** Kaniki N1, Willits K2, Mohtadi NG3, Fung V4, Bryant D. A retrospective comparative study with historical control to determine the effectiveness of platelet-rich plasma as part of nonoperative treatment of acute achilles tendon rupture.Arthroscopy. 2014 Sep; 30(9):1139-45.
- 114)** Kannus P, Józsa L.Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients.J Bone Joint Surg Am. 1991 Dec; 73(10):1507-25.
- 115)** Kannus P, Järvinen M, Vuori I.Fall-induced injuries among the elderly are a big challenge of the 21st century.Duodecim. 2000; 116(5):469-71.
- 116)** Karaduman M, Okkaoglu MC, Sesen H, Taskesen A, Ozdemir M, Altay M.Platelet-rich plasma versus open surgical release in chronic tennis elbow: A retrospective comparative study.J Orthop. 2016 Jan 22; 13(1):10-4.
- 117)** Karousou E, Ronga M, Vigetti D, Barcolli D, Passi A, Maffulli N. Molecular interactions in extracellular matrix of tendon.Front Biosci (Elite Ed). 2010 Jan 1;2:1-12. Review.
- 118)** Kaux JF, Bruyere O, Croisier JL, Forthomme B, Le Goff C, Crielaard JM. One-year follow-up of platelet-rich plasma infiltration to treat chronic proximal patellar tendinopathies. Acta Orthop Belg. 2015 Jun; 81(2):251-6.
- 119)** Kearney RS, Parsons N, Costa ML.Achilles tendinopathy management: A pilot randomised controlled trial comparing platelet-rich plasma injection with an eccentric loading programme. Bone Joint Res. 2013 Oct 17; 2(10):227-32.
- 120)** Khaliq A, Khan I, Inam M, Saeed M, Khan H, Iqbal MJ. Effectiveness of platelets rich plasma versus corticosteroids in lateral epicondylitis.J Pak Med Assoc. 2015 Nov; 65(11 Suppl 3):S100-4.
- 121)** Khan KM, Maffulli N, Coleman BD, Cook JL, Taunton JE.Patellar tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management.Br J Sports Med. 1998 Dec;32(4):346-55. Review.
- 122)** Kim HM, Nelson G, Thomopoulos S, Silva MJ, Das R, Gelberman RH.Technical and biological modifications for enhanced flexor tendon repair.J Hand Surg Am. 2010 Jun;35(6):1031-7; quiz 1038. Review

- 123)** Kirkendall DT, Garrett WE. Function and biomechanics of tendons. *Scand J Med Sci Sports*. 1997 Apr; 7(2):62-6.
- 124)** Kjaer M, Laingberg H, Heinemeier K, Bayer ML, Hansen M, Holm L, Doessing S, Kongsgaard M, Krogsgaard MR, Magnusson SP. From mechanical loading to collagen synthesis, structural changes and function in human tendon. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19:500-10.
- 125)** Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Apr; 18(4):472-9.
- 126)** Kozlova N, Jensen JK, Chi TF, Samoylenko A, Kietzmann T. PAI-1 modulates cell migration in a LRP1-dependent manner via β -catenin and ERK1/2. *Thromb Haemost*. 2015 May; 113(5):988-98.
- 127)** Kraushaar BS, Nirschl RP, Cox W. A modified lateral approach for release of posttraumatic elbow flexion contracture. *J Shoulder Elbow Surg*. 1999 Sep-Oct; 8(5):476-80
- 128)** Krogh TP, Fredberg U, Stengaard-Pedersen K, Christensen R, Jensen P, Ellingsen T. Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med*. 2013 Mar; 41(3):625-35.
- 129)** Krysko DV, D'Herde K, Vandenabeele P. Clearance of apoptotic and necrotic cells and its immunological consequences. *Apoptosis*. 2006 Oct; 11(10):1709-26. Review.
- 130)** Kvist M, Józsa L, Järvinen MJ, Kvist H. Chronic Achilles paratenonitis in athletes: a histological and histochemical study. *Pathology*. 1987 Jan; 19(1):1-11.
- 131)** Kvist M, Hurme T, Kannus P, Järvinen T, Maunu VM, Jozsa L, Järvinen M. Vascular density at the myotendinous junction of the rat gastrocnemius muscle after immobilization and remobilization. *Am J Sports Med*. 1995 May-Jun; 23(3):359-64
- 132)** Labelle H, Guibert R. Efficacy of diclofenac in lateral epicondylitis of the elbow also treated with immobilization. The University of Montreal Orthopaedic Research Group. *Arch Fam Med*. 1997 May-Jun; 6(3):257-62
- 133)** Lebedziński R1, Synder M1, Buchcic P1, Polguy M2, Grzegorzewski A1, Sibiński M. A randomized study of autologous conditioned plasma and steroid injections in the treatment of lateral epicondylitis. *Int Orthop*. 2015 Nov; 39(11):2199-203.

- 134)** Leo MS1, Kumar AS2, Kirit R3, Konathan R4, Sivamani RK5. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol*. 2015 Dec;14(4):315-23.
- 135)** Lephart SM, Pincivero DM, Giraldo JL, Fu FH. The role of proprioception in the management and rehabilitation of athletic injuries. *Am J Sports Med*. 1997 Jan-Feb;25(1):130-7
- 136)** Lequesne M, Mathieu P, Vuillemin-Bodaghi V, Bard H, Djian P. Gluteal tendinopathy in refractory greater trochanter pain syndrome: diagnostic value of two clinical tests. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb 15; 59(2):241-6.
- 137)** Levin D, Nazarian LN, Miller TT, O'Kane PL, Feld RI, Parker L, McShane JM. Lateral epicondylitis of the elbow: US findings. *Radiology*. 2005 Oct; 237(1):230-4.
- 138)** Lian O, Scott A, Engebretsen L, Bahr R, Duronio V, Khan K. Excessive apoptosis in patellar tendinopathy in athletes. *Am J Sports Med*. 2007 Apr;35(4):605-11.
- 139)** Lian OB1, Engebretsen L, Bahr . Prevalence of jumper's knee among elite athletes from different sports: a cross-sectional study. *Am J Sports Med*. 2005 Apr; 33(4):561-7.
- 140)** Liang JI, Lin PC, Chen MY, Hsieh TH, Chen JJ, Yeh ML. The effect of tenocyte/hyaluronic acid therapy on the early recovery of healing Achilles tendon in rats. *J Mater Sci Mater Med*. 2014 Jan;25(1):217-27.
- 141)** Lin CL, Lee JS, Su WR, Kuo LC, Tai TW, Jou IM. Clinical and ultrasonographic results of ultrasonographically guided percutaneous radiofrequency lesioning in the treatment of recalcitrant lateral epicondylitis. *Am J Sports Med*. 2011 Nov;39(11):2429-35.
- 142)** Loftus ML, Endo Y, Adler RS. Retrospective analysis of postinjection ultrasound imaging after platelet-rich plasma or autologous blood: observational review of anatomic distribution of injected material. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199(4):W501-5.
- 143)** Lyras DN, Kazakos K, Agrogiannis G, Verettas D, Kokka A, Kiziridis G, Chronopoulos E, Tryfonidis M. Experimental study of tendon healing early phase: is IGF-1 expression influenced by platelet rich plasma gel? *OrthopTraumatolSurg Res*. 2010 Jun; 96(4):381-7.
- 144)** Lyras DN, Kazakos K, Georgiadis G, Mazis G, Middleton R, Richards S, O'Connor D, Agrogiannis G. Does a single application of PRP alter the expression of IGF-I in the early phase of tendon healing? *J Foot Ankle Surg*. 2011 May-Jun; 50(3):276-82.
- 145)** Lyras D, Kazakos K, Verettas D, Polychronidis A, Simopoulos C, Botaitis S, Agrogiannis G, Kokka A, Patsouris E. Immunohistochemical study of angiogenesis

after local administration of platelet-rich plasma in a patellar tendon defect. *IntOrthop*. 2010 Feb; 34(1):143-8.

146) Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, Polychronidis A, Tryfonidis M, Botaitis S, Agrogiannis G, Simopoulos C, Kokka A, Patsouris E. The influence of platelet-rich plasma on angiogenesis during the early phase of tendon healing. *Foot Ankle Int*. 2009 Nov; 30(11):1101-6.

147) Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, Botaitis S, Agrogiannis G, Kokka A, Pitiakoudis M, Kotzakarlis A. The effect of platelet-rich plasma gel in the early phase of patellar tendon healing. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009 Nov; 129(11):1577-82.

148) Lyras DN, Kazakos K, Tryfonidis M, Agrogiannis G, Botaitis S, Kokka A, Drosos G, Tilkeridis K, Verettas D. Temporal and spatial expression of TGF-beta1 in an Achilles tendon section model after application of platelet-rich plasma. *Foot Ankle Surg*. 2010 Sep; 16(3):137-41.

149) Lyras DN, Kazakos K, Georgiadis G, Mazis G, Middleton R, Richards S, O'Connor D, Agrogiannis G. Does a single application of PRP alter the expression of IGF-I in the early phase of tendon healing? *J Foot Ankle Surg*. 2011 May-Jun; 50(3):276-82.

150) Maffulli N, Longo UG, Loppini M, Spiezia F, Denaro V. New options in the management of tendinopathy. *Open Access J Sports Med*. 2010 Mar 31; 1:29-37. Review

151) Maffulli N, Spiezia F, Longo U G, Denaro V y Maffulli GD. High volume image guided injections for the management of chronic tendinopathy of the main body of the achilles tendon. *Physical Therapy in Sport*. 2013; 14: 163-167.

152) Maffulli N, Tallon C, Wong J, Peng Lim K, Bleakney R. No adverse effect of early weight bearing following open repair of acute tears of the Achilles tendon. *J Sports Med Phys Fitness*. 2003 Sep; 43(3):367-79.

153) Magnusson SP, Hansen M, Langberg H, Miller B, Haraldsson B, Westh EK, Koskinen S, Aagaard P, Kjaer M. The adaptability of tendon to loading differs in men and women. *Int J ExpPathol*. 2007 Aug; 88(4):237-40. Review.

154) Magnusson SP, Narici MV, Maganaris CN, Kjaer M. Human tendon behaviour and adaptation, in vivo. *J Physiol*. 2008 Jan 1; 586(1):71-81. Review.

155) Magra M1, Maffulli N. Genetic aspects of tendinopathy. *J Sci Med Sport*. 2008 Jun; 11(3):243-7.

156) Major HP (1883) Lawn-tennis elbow. *Br Med J*. 1883; 2:557.

157) Malliaras P, Cook J. Patellar tendons with normal imaging and pain: change in imaging and pain status over a volleyball season. *Clin J Sport Med*. 2006 Sep; 16(5):388-91

- 158)** Martín JI, Merino J, Atilano L, Areizaga LM, Gomez-Fernandez MC, Burgos-Alonso N, Andia I. Platelet-rich plasma (PRP) in chronic epicondylitis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013 Dec 1; 14:410.
- 159)** Martín JI, Atilano L, Merino J, Gonzalez I, Iglesias G, Areizaga L, Bully P, Grandes G, Andia I. Predictors of outcome following tenotomy in patients with recalcitrant epicondilopathy. *PMR*. 2019 Jan 4. doi: 10.1002/pmrj.12064. PubMed PMID: 30609276
- 160)** Martín JI, Atilano L, Bully P, Iglesias G, Merino J, Grandes G, Andia I. Needle tenotomy with PRP versus lidocaine in epicondylopathy: clinical and ultrasonographic outcomes over twenty months. *Skeletal Radiol*. 2019 Mar 2. doi: 10.1007/s00256-019-03193-1. PubMed PMID: 30826853
- 161)** Marx RE1, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Jun; 85(6):638-46.
- 162)** Mattie R, Wong J, McCormick Z, Yu S, Saltychev M, Laimi K. Percutaneous Needle Tenotomy for the Treatment of Lateral Epicondylitis: A Systematic Review of the Literature. *PM R*. 2017 Jun; 9(6):603-611.
- 163)** Maxwell NJ, Ryan MB, Taunton JE, Gillies JH, Wong AD. Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Oct; 189(4):W215-20.
- 164)** Maynard DM1, Heijnen HF, Horne MK, White JG, Gahl WA. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry. *J Thromb Haemost*. 2007 Sep; 5(9):1945-55.
- 165)** Maynard DM1, Heijnen HF, Gahl WA, Gunay-Aygun M. The α -granule proteome: novel proteins in normal and ghost granules in gray platelet syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010 Aug; 8(8):1786-96.
- 166)** McCarrel TM1, Minas T, Fortier LA. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Oct 3; 94(19):e143(1-8).
- 167)** McCallum SDA, Paoloni JA, Murrell GAC. Five-year prospective comparison study of topical glyceryl trinitrate treatment of chronic lateral epicondylosis at the elbow. *Br J Sports Med* 2011; 45:416-420
- 168)** Millar NL1, Hueber AJ, Reilly JH, Xu Y, Fazzi UG, Murrell GA, McInnes IB. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med*. 2010 Oct; 38(10):2085-91.
- 169)** Millar NL, Murrell GA. Heat shock proteins in tendinopathy: novel molecular regulators. *Mediators Inflamm*. 2012; 2012:436203. Review.

- 170)** Miller LE1, Parrish WR2, Roides B2, Bhattacharyya S2. Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials. *MJ Open Sport Exerc Med*. 2017 Nov 6;3(1):e000237
- 171)** Mishra AK, Skrepnik NV, Edwards SG, Jones GL, Sampson S, Vermillion DA, Ramsey ML, Karli DC, Rettig AC. Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: a double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients. *Am J Sports Med*. 2014 Feb; 42(2):463-71.
- 172)** Montalvan B, Le Goux P2, Klouche S3, Borgel D4, Hardy P5, Breban M. Inefficacy of ultrasound-guided local injections of autologous conditioned plasma for recent epicondylitis: results of a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial with one-year follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb; 55(2):279-85.
- 173)** de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA, van Osch GJ. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med*. 2008 Jun; 36(6):1171-8.
- 174)** Movin T, Guntner P, Gad A, Rolf C. Ultrasonography-guided percutaneous core biopsy in Achilles tendon disorder. *Scand J Med Sci Sports*. 1997 Aug; 7(4):244-8.
- 175)** Murphy PG, Hart DA. Influence of exogenous growth factors on the expression of plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors by cells isolated from normal and healing rabbit ligaments. *J Orthop Res*. 1994 Jul;12(4):564-75.
- 176)** Murrell GA. Using nitric oxide to treat tendinopathy. *Br J Sports Med*. 2007 Apr; 41(4):227-31. Epub 2007 Feb 8. Review.
- 177)** Necas, Jiri & Bartosikova, L & Brauner, P & Kolář, Jozef. Hyaluronic acid (Hyaluronan): A review. 2008. *Veterinarni Medicina*. 53.
- 178)** Nourissat G, Berenbaum F, Duprez D. Tendon injury: from biology to tendon repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Apr; 11(4):223-33.
- 179)** O'Brien M. Structure and metabolism of tendons. *Scand J Med Sci Sports*. 1997 Apr; 7(2):55-61.
- 180)** Ohberg L, Lorentzon R, Alfredson H. Neovascularisation in Achilles tendons with painful tendinosis but not in normal tendons: an ultrasonographic investigation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001; 9(4):233-228.
- 181)** Ohberg L, Lorentzon R, Alfredson H. Eccentric training in patients with chronic Achilles tendinosis: normalised tendon structure and decreased thickness at follow up. *Br J Sports Med*. 2004 Feb; 38(1):8-11.

- 182)** Oliva F, Piccirilli E, Berardi AC, Frizziero A, Tarantino U, Maffulli N. Hormones and tendinopathies: the current evidence. *Br Med Bull.* 2016 Mar; 117(1):39-58. Review.
- 183)** Omar Aziza S, Maha EI, Amal SA, Mahmoud S. Local injection of autologous platelet rich plasma and corticosteroid in treatment of lateral epicondylitis and plantar fasciitis: randomized clinical trial. *Egypt Rheumatol.* 2012; 34:43–49.
- 184)** Orchard J, Kountouris A. The management of tennis elbow. *BMJ.* 2011 May 10; 342:d2687. doi: 10.1136/bmj.d2687.
- 185)** Orchard J, Massey A, Rimmer J, Hofman J, Brown R. Delay of 6 weeks between aprotinin injections for tendinopathy reduces risk of allergic reaction. *J Sci Med Sport.* 2008 Sep; 11(5):473-80.
- 186)** Osti L, Berardocco M, di Giacomo V, Di Bernardo G, Oliva F, Berardi AC. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and collagen type I expression in vitro: Comparative study of four different Hyaluronic acid preparations by molecular weight. *BMC MusculoskeletDisord.* 2015 Oct 6; 16:284.
- 187)** Paavola M, Järvinen TA. Paratendinopathy. *Foot Ankle Clin.* 2005 Jun; 10(2):279-92. Review
- 188)** Paavola M, Kannus P, Järvinen TA, Järvinen TL, Józsa L, Järvinen M. Treatment of tendon disorders. Is there a role for corticosteroid injection? *Foot Ankle Clin.* 2002 Sep; 7(3):501-13. Review.
- 189)** Palacio EP, Schiavetti RR, Kanematsu M, Ikeda TM, Mizobuchi RR, Galbiatti JA. Effects of platelet-rich plasma on lateral epicondylitis of the elbow: prospective randomized controlled trial. *Rev Bras Ortop.* 2016 Jan 13; 51(1):90-5.
- 190)** Palaniswamy V, Ng SK, Manickaraj N et al. Relationship between ultrasound detected tendon abnormalities, and sensory and clinical characteristics in people with chronic lateral epicondylalgia. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205171
- 191)** Paoloni JA, Appleyard RC, Nelson J, Murrell GA. Topical nitric oxide application in the treatment of chronic extensor tendinosis at the elbow: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2003 Nov-Dec; 31(6):915-20.
- 192)** Paoloni JA, Appleyard RC, Nelson J, Murrell GA. Topical glyceryl trinitrate treatment of chronic noninsertional achilles tendinopathy. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 May;86-A(5):916-22
- 193)** Paoloni JA, Appleyard RC, Nelson J, Murrell GA. Topical glyceryl trinitrate application in the treatment of chronic supraspinatus tendinopathy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2005 Jun;33(6):806-13.

- 194)** Papalia R, Zampogna B, Vadala G et al. Are platelet rich plasma injections more effective in tendinopathy or enthesopathy?. *J Pain Relief* 2017; 6(3):1-5.
- 195)** Park GY, Kwon DR, Cho HK, Park J, Park JH. Distribution of platelet-rich plasma after ultrasound-guided injection for chronic elbow tendinopathies. *J Sports Sci Med* 2017; 16(1):1-5.
- 196)** Pattanittum P, Turner T, Green S, Buchbinder R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31; (5):CD003686. Review
- 197)** Pearce CJ and Tan A. Non-insertional Achilles tendinopathy. *EFORT Open Rev.* 2016 Nov; 1(11): 383–390.
- 198)** Peerbooms JC, van Laar W, Faber F, Schuller HM, van der Hoeven H, Gosens Ta. Use of platelet rich plasma to treat plantar fasciitis: design of a multi centre randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010; 11: 69.
- 199)** Peterson JE, Zurakowski D, Italiano JE Jr, Michel LV, Fox L, Klement GL, Folkman J. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am J Hematol.* 2010 Jul; 85(7):487-93.
- 200)** Pingel J, Harrison A, Simonsen L, Suetta C, Bülow J, Langberg H. The microvascular volume of the Achilles tendon is increased in patients with tendinopathy at rest and after a 1-hour treadmill run. *Am J Sports Med.* 2013 Oct; 41(10):2400-8.
- 201)** Placzek R, Drescher W, Deuretzbacher G, Hempfing A, Meiss AL. Treatment of chronic radial epicondylitis with botulinum toxin A. A double-blind, placebo-controlled, randomized multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Feb; 89(2):255-60.
- 202)** Popov C, Burggraf M, Kreja L, Ignatius A, Schieker M, Docheva D. Mechanical stimulation of human tendon stem/progenitor cells results in upregulation of matrix proteins, integrins and MMPs, and activation of p38 and ERK1/2 kinases. *BMC Mol Biol.* 2015 Mar 13; 16:6.
- 203)** Rabago D, Lee KS, Ryan M, Chourasia AO, Sesto ME, Zgierska A, Kijowski R, Grettie J, Wilson J, Miller D. Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for lateral epicondylitis (tennis elbow): results of a single-blind, pilot-level, randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013 Jul; 92(7):587-96.
- 204)** Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Rahimi R, Sedighipour L, Rostami K. Is Platelet-rich plasma superior to whole blood in the management of chronic tennis elbow: one year randomized clinical trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2014 Mar 18; 6:12.

- 205)** Rees JD, Wilson AM, Wolman RL. Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 May; 45(5):508-21.
- 206)** Reeves ND1, Maganaris CN, Narici MV. Effect of strength training on human patella tendon mechanical properties of older individuals. *J Physiol*. 2003 May 1; 548(Pt 3):971-81.
- 207)** Reynolds NL, Worrell TW. Chronic achillesperitendinitis: etiology, pathophysiology, and treatment. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1991; 13(4):171-6.
- 208)** Rha DW, Park GY, Kim YK, Kim MT, Lee SC. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013; 27(2):113-22.
- 209)** Riley G. The pathogenesis of tendinopathy. A molecular perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Feb; 43(2):131-42. Review.
- 210)** Rompe JD, Furia J, Maffulli N. Eccentric loading versus eccentric loading plus shock-wave treatment for midportion achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2009 Mar; 37(3):463-70.
- 211)** Rosales RS, Delgado EB, Díez de la Lastra-Bosch I. Evaluation of the Spanish version of the DASH and carpal tunnel syndrome health-related quality-of-life instruments: cross-cultural adaptation process and reliability. *J Hand Surg Am* 2002; 27(2):334-343.
- 212)** Rubio-Azpeitia E, Sánchez P, Delgado D, Andia I. Three-dimensional platelet-rich plasma hydrogel model to study early tendon healing. *Cells Tissues Organs* 2015; 200(6):394-404.
- 213)** Rubio-Azpeitia E, Bilbao AM, Sánchez P, Delgado D, Andia I. The Properties of 3 Different Plasma Formulations and Their Effects on Tendinopathic Cells. *Am J Sports Med*. 2016 Aug; 44(8):1952-61.
- 214)** Ryan M1, Wong A, Taunton J. Favorable outcomes after sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose for chronic insertional and midportion achilles tendinosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Apr; 194(4):1047-53.
- 215)** Saltychev M, Laimi K, Virolainen P y Fredericson M. Effectiveness of platelet-rich plasma in treatment of lateral epicondylitis- a systematic review and meta-analysis. *PMR+*. 2018. Volumen 1, Issue 1: 7-16.
- 216)** Sánchez M1, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Santisteban J, Mujika I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Oct; 35(10):1648-52.
- 217)** Sánchez M1, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med*. 2007 Feb; 35(2):245-51. Epub 2006 Nov 12.

- 218)** Sánchez M1, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *ClinExpRheumatol*. 2008 Sep-Oct; 26(5):910-3.
- 219)** Sanchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med*. 2009; 39(5):345-354.
- 220)** Sánchez M1, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, AdurizRecalde E, Garcia Gutierrez A, Albillos J, Gárate R, Aguirre JJ, Padilla S, Orive G, Anitua E. 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*. 2012 Aug; 28(8):1070-8.
- 221)** Schwartz A, Watson JN, Hutchinson MR. Patellar Tendinopathy. *Sports Health*. 2015 Sep-Oct; 7(5):415-20.
- 222)** Schwartz YSh1, Svistelnik AV. Functional phenotypes of macrophages and the M1-M2 polarization concept. Part I. Proinflammatory phenotype. *Biochemistry (Mosc)*. 2012 Mar; 77(3):246-60.
- 223)** Scott A1, Ashe MC. Common tendinopathies in the upper and lower extremities. *Curr Sports Med Rep*. 2006 Sep; 5(5):233-41.
- 224)** Scott A1, Cook JL, Hart DA, Walker DC, Duronio V, Khan KM. Tenocyte responses to mechanical loading in vivo: a role for local insulin-like growth factor 1 signaling in early tendinosis in rats. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar; 56(3):871-81.
- 225)** Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006 Apr-Jun; 6(2):181-90. Review
- 226)** Sorensen AA, Howard D, Tan WH, Ketchersid J, Calfee RP. Minimal clinically important differences of 3 patient-rated outcomes instruments. *J Hand Surg Am* 2013;38(4):641-649.
- 227)** Spang JT, Tischer T, Salzmann GM, Winkler T, Burgkart R, Wexel G, Imhoff AB. Platelet concentrate vs. saline in a rat patellar tendon healing model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011 Mar; 19(3):495-502.
- 228)** Spiesz EM, Thorpe CT, Chaudhry S, Riley GP, Birch HL, Clegg PD, Screen HR. Tendon extracellular matrix damage, degradation and inflammation in response to in vitro overload exercise. *J Orthop Res*. 2015 Jun;33(6):889-97.
- 229)** Stenhouse G, Sookur P, Watson M. Do blood growth factors offer additional benefit in refractory lateral epicondylitis? A prospective, randomized pilot trial of dry needling as a stand-alone procedure versus dry needling and autologous conditioned plasma. *Skeletal Radiol*. 2013 Nov; 42(11):1515-20.
- 230)** Stenroth L, Cronin NJ, Peltonen J, Korhonen MT, Sipilä S, Finni T. Triceps surae muscle-tendon properties in older endurance- and sprint-trained athletes. *J Appl Physiol (1985)*. 2016 Jan 1; 120(1):63-9.

- 231)** Stephenson AL, Wu W, Cortes D, Rochon PA. Tendon Injury and Fluoroquinolone Use: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2013 Sep; 36(9):709-21. Review.
- 232)** Struijs PA, Spruyt M, Assendelft WJ, van Dijk CN. The predictive value of diagnostic sonography for the effectiveness of conservative treatment of tennis elbow. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185(5):1113-1118
- 233)** Sun YL, Yang C, Amadio PC, Zhao C, Zobitz ME, An KN. Reducing friction by chemically modifying the surface of extrasynovial tendon grafts. *J Orthop Res.* 2004 Sep; 22(5):984-9.
- 234)** Sung CM, Hah YS, Kim JS, Nam JB, Kim RJ, Lee SJ, et al. Cytotoxic effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine on rotator cuff tenofibroblasts. *Am J Sports Med* 2014; 42(12):2888-96.
- 235)** Taguchi M, Zhao C, Sun YL, Jay GD, An KN, Amadio PC. The effect of surface treatment using hyaluronic acid and lubricin on the gliding resistance of human extrasynovial tendons in vitro. *J Hand Surg Am.* 2009 Sep; 34(7):1276-81.
- 236)** Taguchi T, Kubota M, Saito M, Hattori H, Kimura T, Marumo K. Quantitative and Qualitative Change of Collagen of Achilles Tendons in Rats With Systemic Administration of Glucocorticoids. *Foot Ankle Int.* 2016 Mar; 37(3):327-33.
- 237)** Teggeler M, Schmitz M, Fink A, Jansen JACG, Pisters MF. Reliability and agreement of ultrasonographic thickness measurements of the common lateral extensors of the elbow. *Ultrasound in Med & Biol* 2015; 41(6):1592-1598.
- 238)** Tetschke E1, Rudolf M, Lohmann CH, Stärke C. Autologous proliferative therapies in recalcitrant lateral epicondylitis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015 Sep; 94(9):696-706.
- 239)** Thanasis C1, Papadimitriou G, Charalambidis C, Paraskevopoulos I, Papanikolaou A. Platelet-rich plasma versus autologous whole blood for the treatment of chronic lateral elbow epicondylitis: a randomized controlled clinical trial. *Am J Sports Med.* 2011 Oct; 39(10):2130-4.
- 240)** Tidball JG, Daniel TL. Myotendinous junctions of tonic muscle cells: structure and loading. *Cell Tissue Res.* 1986; 245(2):315-22.
- 241)** Titchener AG, Booker SJ, Bhamber NS, Tambe AA, Clark DI. Corticosteroid and platelet-rich plasma injection therapy in tennis elbow (lateral epicondylalgia): a survey of current U.K. specialist practice and a call for clinical guidelines. *Br J Sports Med.* 2015 Nov; 49(21):1410-3.
- 242)** Tonk G, Kumar A, Gupta A. Platelet rich plasma versus laser therapy in lateral epicondylitis of elbow. *Indian J Orthop.* 2014 Jul; 48(4):390-3.
- 243)** Tosti R, Jennings J, Sowards JM. Lateral epicondylitis of the elbow. *Am J Med.* 2013 Apr; 126(4):357.e1-6. Review.

- 244)** Trinh KV¹, Phillips SD, Ho E, Damsma K. Acupuncture for the alleviation of lateral epicondyle pain: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Sep; 43(9):1085-90.
- 245)** Tsikopoulos K, Tsikopoulos I, Simeonidis E, Papathanasiou E, Haidich AB, Anastasopoulos N, et al. The clinical impact of platelet-rich plasma on tendinopathy compared to placebo or dry needling injections: A meta-analysis. *Phys Ther Sport* 2016; 17:87-94.
- 246)** Vailas AC, Tipton CM, Laughlin HL, Tchong TK, Matthes RD. Physical activity and hypophysectomy on the aerobic capacity of ligaments and tendons. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978 Apr; 44(4):542-6.
- 247)** Van Schie HT, de Vos RJ, de Jonge S, Bakker EM, Heijboer MP, Verhaar JA, Tol JL, Weinans H. Ultrasonographic tissue characterisation of human Achilles tendons: quantification of tendon structure through a novel non-invasive approach. *Br J Sports Med*. 2010 Dec; 44(16):1153-9.
- 248)** Vetrano M, Castorina A, Vulpiani MC, Baldini R, Pavan A, Ferretti A. Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper's knee in athletes. *Am J Sports Med*. 2013 Apr; 41(4):795-803.
- 249)** Via AG, De Cupis M, Spoliti M, Oliva F. Clinical and biological aspects of rotator cuff tears. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013 Jul 9; 3(2):70-9.
- 250)** Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop*. 2006 Oct; 77(5):806-12.
- 251)** Wang JH. Mechanobiology of tendon. *J Biomech*. 2006; 39(9):1563-82.
- 252)** Wang JH, Iosifidis MI, Fu FH. Biomechanical basis for tendinopathy. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Feb; 443:320-32.
- 253)** Wang WZ, Fang XH, Williams SJ, Stephenson LL, Baynosa RC, Khiabani KT, et al. Lidocaine-induced ASC apoptosis (tumescence vs. local anesthesia). *Aesthetic Plast Surg* 2014; 38(5):1017-23.
- 254)** Westacott DJ¹, Minns JI, Foguet P. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasonography in gluteal tendon tears--a systematic review. *Hip Int*. 2011 Nov-Dec; 21(6):637-45.
- 255)** Whitman DH¹, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997 Nov; 55(11):1294-9.
- 256)** Williams JG. Achilles tendon lesions in sport. *Sports Med*. 1986 Mar-Apr; 3(2):114-35. Review.
- 257)** Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar; 152(3 Suppl):S2-15. Review.

- 258)** Xu Y¹, Murrell GA . The basic science of tendinopathy. Clin Orthop Relat Res. 2008 Jul; 466(7):1528-38.
- 259)** Yadav R¹, Kothari SY², Borah D³. Comparison of Local Injection of Platelet Rich Plasma and Corticosteroids in the Treatment of Lateral Epicondylitis of Humerus. J Clin Diagn Res. 2015 Jul; 9(7):RC05-7.
- 260)** Yan R, Gu Y, Ran J, et al. Intratendon Delivery of Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma Improves Healing Compared With Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma in a Rabbit Achilles Tendinopathy Model. Am J Sports Med. 2017; 45(8):1909-20.
- 261)** Yang ZM¹, Wang L, Yuan J, Shen J, Lin SC. Synthetic studies on nonthrombogenic biomaterials 14: synthesis and characterization of poly(ether-urethane) bearing a Zwitterionic structure of phosphorylcholine on the surface. J Biomater Sci Polym Ed. 2003; 14(7):707-18.
- 262)** Yu W¹, Wang J, Yin J. Platelet-rich plasma: a promising product for treatment of peripheral nerve regeneration after nerve injury. Int J Neurosci. 2011 Apr; 121(4):176-80.
- 263)** Zanetti M, Metzdorf A, Kundert HP, et al. Achilles tendons: clinical relevance of neovascularization diagnosed with power Doppler US. Radiology 2003; 227(2):556-560.
- 264)** Zargar Baboldashti N, Poulsen RC, Franklin SL, Thompson MS, Hulley PA. Platelet-rich plasma protects tenocytes from adverse side effects of dexamethasone and ciprofloxacin. Am J Sports Med. 2011 Sep; 39(9):1929-35.
- 265)** Zaslavsky A, Baek KH, Lynch RC, Short S, Grillo J, Folkman J, Italiano JE Jr, Ryeom S. Blood. 2010 Jun 3; 115(22):4605-13.
- 266)** Zayni R¹, Thaunat M², Fayard JM², Hager JP², Carrillon Y², Clechet J², Gadea F², Archbold P², Sonnery Cottet B². Platelet-rich plasma as a treatment for chronic patellar tendinopathy: comparison of a single versus two consecutive injections. Muscles Ligaments Tendons J. 2015 Jul 3; 5(2):92-8.
- 267)** Zhai W, Wang N, Qi Z, Gao Q, Yi L. Platelet-rich plasma reverses the inhibition of tenocytes and osteoblasts in tendon-bone healing. Orthopedics. 2012 Apr; 35(4):e520-5.
- 268)** Zhang L, Chen S, Chang P, Bao N, Yang C, Ti Y, Zhou L, Zhao J. Harmful Effects of Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma on Rabbit Tendon Stem Cells In Vitro. Am J Sports Med. 2016 Aug; 44(8):1941-51.
- 269)** Zhang YJ1, Xu SZ, Gu PC, Du JY, Cai YZ, Zhang C, Lin XJ. Is Platelet-rich Plasma Injection Effective for Chronic Achilles Tendinopathy? A Meta-analysis. Clin Orthop Relat Res. 2018 Aug;476(8):1633-1641
- 270)** Zhou Y, Zhang J, Wu H, Hogan MV, Wang JH. The differential effects of leukocyte-containing and pure platelet-rich plasma (PRP) on tendon

stem/progenitor cells - implications of PRP application for the clinical treatment of tendon injuries. *Stem Cell Res Ther.* 2015 Sep 15; 6:173.

271) Zhou Z, Li X, Li J, Su C, Zhuang L, Luo S, Zhang L. Direct B-cell stimulation by peripheral blood monocyte-derived dendritic cells in idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *J Clin Immunol.* 2010 Nov; 30(6):814-22.

272) Zügel M, Maganaris CN, Wilke J, Jurkat-Rott K, Klingler W, Wearing SC, Findley T, Barbe MF, Steinacker JM, Vleeming A, Bloch W, Schleip R and Hodges PW. Fascial tissue research in sports medicine : from molecules to tissue adaptation, injury and diagnostics. *Br J Sports Med.* 2018; 0:1-9. Doi: 10.1136/bjsports-2018-099308.

