



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**TENDINOPATÍAS CALCIFICANTES. ACTUALIZACIÓN EN SU DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO. ÚLTIMOS AVANCES MOLECULARES.**

**CALCIFIC TENDINOPATHIES. ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT. LATEST
MOLECULAR ADVANCES.**

Autora: Patricia Pardo Carrasco

Directoras:

Dra. Flor. M^a. Pérez Campo

Dra. Ana Alfonso Fernández

Santander, junio 2023

1. ABSTRACT.....	5
2. OBJETIVOS	6
3. METODOLOGÍA	6
4. INTRODUCCIÓN	7
4.1. Estructura e histología del tendón.....	7
4.2. Componente celular del tendón	9
4.3. Metabolismo, vascularización e inervación	10
4.4. Entesis	11
4.5. Otras estructuras alrededor del tendón	12
4.6. Biomecánica	13
4.7. Anatomía de tendones de interés	14
4.7.1. Manguito rotador	14
4.7.2. Tendón de Aquiles	16
4.8. Reparación tendinosa	18
5. PATOLOGÍA TENDINOSA	18
5.1. Patogenia de las tendinopatías	19
5.2. Anatomía patológica de las tendinopatías	21
5.3. Tipos de lesiones tendinosas.....	22
5.3.1. Patología aguda	22
5.3.2. Patología crónica.....	22
5.4. Diagnóstico convencional de las tendinopatías	23
5.5. Tratamiento convencional de las tendinopatías	28
5.5.1. Manejo conservador y técnicas no invasivas	28
5.5.2. Cirugía	29
5.5.3. Fisioterapia y rehabilitación	30
6. TENDINOPATÍAS CALCIFICANTES	30
6.1. Patogenia	31

6.2.	Historia natural.....	32
6.3.	Clínica	33
6.4.	Diagnóstico	34
6.4.1.	Radiografía simple	34
6.4.2.	Ecografía	36
6.4.3.	Tomografía axial computarizada (TAC)	37
6.4.4.	Resonancia Magnética	38
6.5.	Tratamiento.....	39
6.5.1.	Manejo conservador	40
6.5.2.	Técnicas mínimamente invasivas.....	40
6.5.3.	Técnicas invasivas	43
6.5.4.	Nuevas terapias moleculares	44
7.	CONCLUSIONES.....	52
8.	ABREVIATURAS.....	53
9.	BIBLIOGRAFÍA	56

1. RESUMEN

La tendinopatía calcificante es una condición musculoesquelética frecuente caracterizada por el depósito de hidroxipatita en tendones. El 80% afectan al tendón del supraespinoso, siendo causa frecuente de hombro doloroso. Tienen un curso generalmente benigno con resolución espontánea frecuente. La clínica se ajusta a las etapas de su historia natural. En la fase reabsortiva aparece dolor intenso e impotencia funcional. La radiografía y la ecografía siguen siendo suficientes para demostrar la presencia de calcificaciones y conocer sus características. Su tratamiento sigue un algoritmo gradual, que comienza con un manejo conservador. Ante síntomas limitantes, persistentes o refractarios, se recomiendan métodos más invasivos. La punción-aspiración percutánea ecoguiada se considera la técnica más eficaz actualmente. En los últimos años se han investigado técnicas moleculares para su aplicación en la patología musculoesquelética. Factores de crecimiento, plasma rico en plaquetas o células madre mesenquimales han sido estudiadas con el fin de conseguir una reparación óptima del tejido tendinoso. Estas terapias muestran resultados prometedores en modelos animales y estudios preclínicos. Sin embargo, son necesarios más estudios que demuestren la suficiente evidencia del beneficio de su aplicación terapéutica en la patología tendinosa, en especial en la tendinopatía calcificante.

PALABRAS CLAVE: Tendón, tendinopatía calcificante; diagnóstico; tratamiento; tratamientos moleculares; células madre mesenquimales; secretoma.

ABSTRACT

Calcific tendinopathy (CT) is a common musculoskeletal condition characterized by tendon hydroxyapatite deposition. The commonest location (80%) is the supraspinatus tendon, being a frequent cause of shoulder pain. Generally, they have a benign course with frequent spontaneous resolution. Symptoms are adjusted to the stages of its natural history, appearing in the resorption phase intense pain and functional impotence. Plain Xr and ultrasound are still sufficient to demonstrate the presence of calcifications and to know their characteristics. No evidence of new alternative diagnostic methods has been found. Treatment follows a gradual algorithm, always starting with conservative management. For limiting, persistent or refractory symptoms, more invasive methods are recommended. Currently, ultrasound-guided percutaneous lavage is considered the most efficacious treatment. In recent years, molecular techniques have been investigated for their application in musculoskeletal pathology. Growth factors, platelet-rich plasma or mesenchymal stem cells have been studied and used to achieve optimal tendon tissue repair. These therapies show promising results in animal models and preclinical studies. However, more studies are needed to demonstrate sufficient evidence of the benefit of its therapeutic application in calcific tendinopathy.

KEY WORDS: Tendon; calcific tendinopathy; diagnosis; treatment; molecular treatments; mesenchymal stem cells; secretome.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sistemática y actualización sobre la tendinopatía calcificante, centrándonos en su diagnóstico y tratamiento. Se revisarán las técnicas conocidas hasta el momento, tanto diagnósticas como terapéuticas, para posteriormente describir las nuevas herramientas disponibles. La búsqueda de nuevas terapias se focalizará en las opciones que brinda la medicina regenerativa a la patología musculoesquelética: factores de crecimiento y citoquinas, el plasma rico en plaquetas y el uso de células madre mesenquimales.

3. METODOLOGÍA

Este trabajo se ha realizado a partir de artículos obtenidos de la base de datos “*Pubmed*”. Para su búsqueda, se emplearon las palabras clave *tendon, calcific tendinopathy, rotator cuff calcific tendinopathy, diagnosis, ultrasound-guided percutaneous lavage, treatment, Mesenchymal Stem Cells, exosomes, secretome*. De los artículos obtenidos en la primera búsqueda se realizó una segunda selección tras leer el abstract, introducción y conclusiones.

En los apartados en los que se describen técnicas diagnósticas o terapéuticas, así como nuevos planteamientos o hipótesis, se han considerado artículos de los últimos 5 años.

4. INTRODUCCIÓN

Los tendones son estructuras anatómicas fibroelásticas, de estructura y composición variable que se interponen entre el vientre muscular y el hueso.

Transmiten la fuerza creada durante la contracción muscular, por lo que juegan un papel fundamental en la biomecánica musculoesquelética. Permiten el movimiento de la articulación y su estabilización, manteniendo el equilibrio mecánico dentro de los arcos de movimiento de estas.

4.1. Estructura e histología del tendón

Los tendones son estructuras de tejido conectivo denso formados principalmente por colágeno, fibras elásticas y componentes celulares, rodeados por una matriz extracelular (ECM) rica en proteoglicanos y glicoproteínas(1).

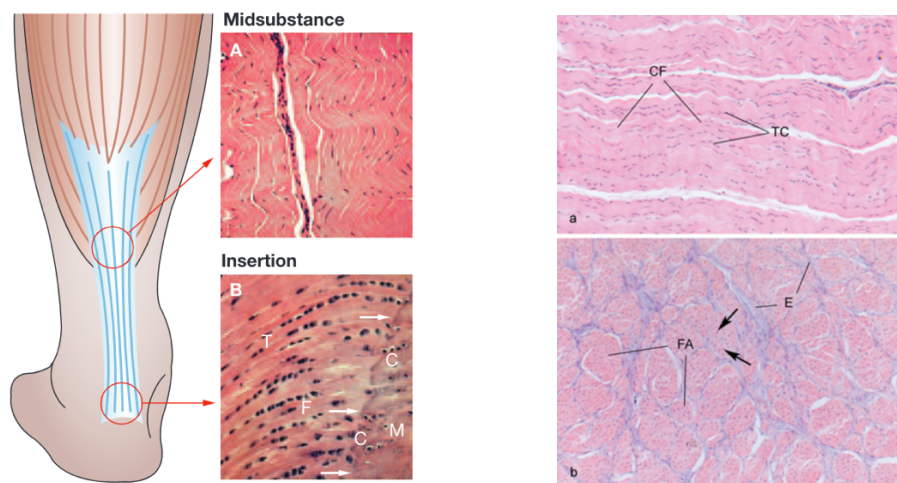


Figura 1. A la izquierda: Estructura y composición del tendón. A: Sustancia media del tendón. B: Entesis. T (tendón), F (fibrocartilago), C (fibrocartilago calcificado), M (hueso mineralizado) /Riley G. *Tendinopathy - From basic science to treatment. Vol. 4, Nature Clinical Practice Rheumatology. 2008. p. 82–9. T*

Figura 2. A la derecha: Cortes longitudinal y transversal de tendón con tinción de H-E. CF (fibras de colágeno), TC (tenocitos), FA (fascículos), E (endotendón) /Benjamin M, Kaiser E, Milz S. *Structure-function relationships in tendons: A review. Vol. 212, Journal of Anatomy. 2008. p. 211–28*

El colágeno, en especial el colágeno tipo I (col1), es el componente principal del tendón adulto. También están presentes otros colágenos en menor proporción (II, III, V, VI, XI, XII y XIV). Constituye el 70-80% del peso seco. Su estructura, representada en la *Figura 3*, se organiza dentro de un esquema jerárquico de fibras, fibrillas y fascículos que parten de moléculas de tropocolágeno. Las propiedades mecánicas de los tendones dependen principalmente del colágeno, así como de la disposición de sus fibras, densamente apiladas en paralelo a lo largo del eje axial del tendón, en la línea de acción del músculo(2).

Cada fibra de colágeno se rodea de una cubierta de tejido conectivo laxo denominado endotendón. A su vez, cada fibra se agrupa en fascículos separados también por endotendón. Por fuera del endotendón y en continuidad con él se encuentra otra estructura más densa, el epitendón, que rodea globalmente el tendón(3). El espacio

entre ambas capas posee un fluido rico en mucopolisacáridos que previene la fricción, lubrica y protege al tendón(4). Algunos tendones presentan una cubierta adicional más superficial, el paratendón. Reduce la fricción y permite su deslizamiento sobre estructuras adyacentes en ausencia de una verdadera membrana sinovial, como ocurre en el tendón de Aquiles(5).

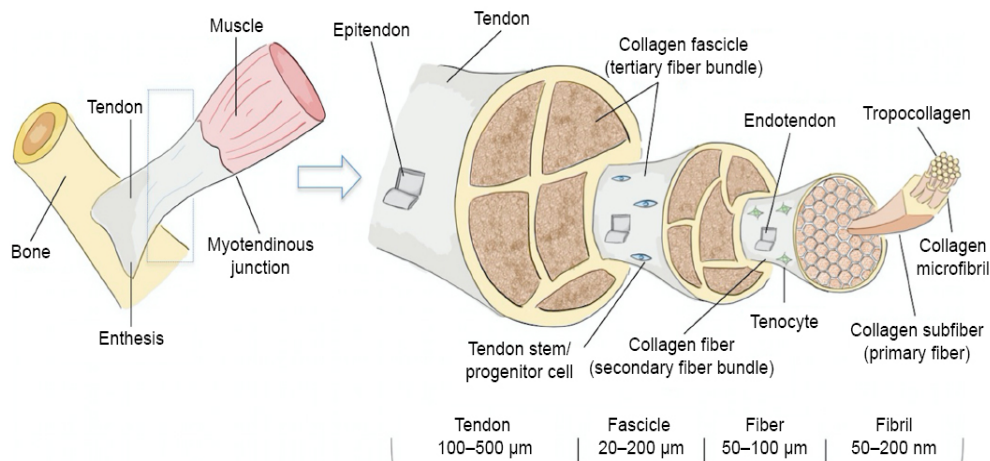


Figura 3. Estructura jerárquica del tendón. Lipman K, Wang C, Ting K, Soo C, Zheng Z. *Tendinopathy: Injury, repair, and current exploration*. Vol. 12, *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 591–603

La ECM se compone fundamentalmente de col1, pero también se encuentran proteoglicanos, glicosaminoglicanos (GAGs), glicoproteínas, otros tipos de colágeno, elastina y agua. Es el microambiente que asegura una unión funcional entre los microcomponentes del tendón y la correcta transmisión de las cargas entre sus fibras. También es responsable de su rigidez. Los proteoglicanos, por su parte, se encargan del comportamiento viscoelástico del tendón debido a su carácter hidrófilo(3,4,6).

Diferentes proteínas y enzimas juegan un papel fundamental en la fibrogénesis de colágeno y en la homeostasis de la matriz, con la colaboración de otras proteínas que componen la matriz pericelular del tenocito (PCM)(7).

- Proteinasas como ADAMTS-(2,3,14) o BMP1 actúan sobre el procolágeno, eliminando los extremos N- y C- terminal respectivamente, favoreciendo la formación de la triple hélice de tropocolágeno. Su actividad proteolítica se regula mediante inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de matriz (TIMPs) y potenciadores de la C-Proteinasa (PCPE)(7,8).
- Otra familia de collagenasas son las metaloproteinasas de matriz (MMPs). Destacan la collagenasa-1 (MMP-1), collagenasa-2 (MMP-8) y collagenasa-3 (MMP-13). Son las responsables de la degradación de las fibras de colágeno. MMP-8 actúa en situaciones de inflamación. En cambio, MMP-1 y MMP-13 actúan en el remodelado de la matriz tanto de forma fisiológica como en patología, en las que se encuentran aumentadas(9).

- Las SLRPs (small leucine-rich proteoglycans) son cadenas de GAG unidas a un core de proteína. Destacan la decorina (Dcn), la fibromodulina (Fmod), el lumican, el biglycan, etc. Las SLRPs interactúan especialmente con factores de crecimiento y con las fibras de colágeno. Desempeñan un papel clave en la señalización celular. Por otra parte, regulan el ensamblaje de la ECM y por tanto condicionan el correcto funcionamiento tisular(10). Además, contribuyen a la estabilidad de las fibras, pues crean una capa en la superficie de estas limitando el acceso de las collagenasas MMP-1 y MMP-3(9).
- La unión inter e intramolecular entre las fibrillas de colágeno es un proceso mediado por enzimas. Una de las familias que participan en este proceso son los LOX (lisil oxidasa). La periostina, otra proteína de la matriz, se une a las fibras de colágeno y actúa como adhesina. Se ha visto que la deficiencia de periostina reduce el entrecruzamiento entre las moléculas de colágeno. Esto sugiere que una de sus funciones es promover la acción de LOX en colaboración con BMP1(11,12). A la alineación y orientación de las fibras de colágeno también contribuye la tenascina-C (TNC).

Existen variaciones en la estructura y composición molecular de los tendones, particularmente en la unión miotendinosa y en las entesis. También sucede en aquellas zonas donde el tendón, al pasar por ciertas estructuras, se comprime. Se forman regiones de fibrocartílago como respuesta adaptativa a fuerzas de compresión o cizallamiento. Estas zonas son ricas en colágeno tipo II y agreganos(13).

4.2. Componente celular del tendón

El componente celular del tendón está representado fundamentalmente por tenocitos y tenoblastos. Son células fusiformes especializadas que se disponen típicamente en hileras longitudinales entre las fibras de colágeno (*Figura 2*). Ambas suman el 95% de los elementos celulares presentes en el tendón. El 5% restante está representado por condrocitos o fibrocondrocitos, localizados en columna a lo largo de las zonas de inserción(14), células sinoviales, células endoteliales y células de músculo liso(1).

Los tenoblastos son las células inmaduras del tendón. Tienen en su citoplasma numerosos orgánulos que reflejan su alta actividad metabólica. Los tenocitos, ya maduros, tienen una menor tasa metabólica. Su peculiaridad radica en su capacidad de respuesta a los diferentes tipos de estrés mecánico. Son los responsables de la formación de colágeno y ECM, y por tanto de la homeostasis y reparación tendinosa(15).

Una nueva población de células recientemente descubiertas, denominadas células progenitoras del tendón (*Tendon Stem/Progenitor Cells* o TSPCs), *Tendon Stem Cells* (TSCs) o *Tendon-derived stem cells* (TDSCs), desempeñan un papel vital en el mantenimiento del tendón gracias a su capacidad de autorrenovación y diferenciación.

La disminución en el número o función de las TSPCs como ocurre durante el envejecimiento o en tendinopatías, hace que el tendón sea más susceptible a la degeneración. Por otra parte, estudios recientes sugieren que, en condiciones de carga

excesiva, las TSPCs pueden tener una diferenciación aberrante hacia condrocitos, adipocitos u osteocitos, desencadenando diferentes patologías(16–18).

Como se explicará más adelante, la reparación fisiológica del tendón y los tratamientos convencionales usados hasta ahora en las lesiones tendinosas no son totalmente eficaces. Terapias de ingeniería tisular basadas en TSPCs u otras células madre mesenquimales (MSCs) han traído nuevas esperanzas para la reparación y regeneración del tejido tendinoso en las tendinopatías(18).

4.3. Metabolismo, vascularización e innervación

El metabolismo tendinoso es poco activo y predominantemente anaerobio(19), pero es necesario un mecanismo que asegure la nutrición de sus componentes.

Los tendones tienen un sistema intrínseco y otro extrínseco de vascularización. Los intrínsecos se encargan del aporte sanguíneo de los extremos, sobre todo de la unión miotendinosa (MTJ). El sistema extrínseco irriga el resto del tendón por medio de la vaina sinovial o en su ausencia del paratendón.

Aquellos que presentan vaina sinovial se conocen como tendones avasculares. Se irrigan a partir de ramas que penetran por el mesotendón o vínculo para alcanzar la cara vísceral de la vaina sinovial. Además, existe un mecanismo de difusión de sustancias entre el líquido sinovial y el tendón. Es el caso del tendón del músculo tibial anterior. Sin embargo, los tendones que no presentan cubierta sinovial verdadera, como el tendón de Aquiles, se denominan tendones vasculares. Cuentan con una vascularización directa y uniforme a través de los vasos que aporta el paratendón(2,3,20). Desde este punto, los vasos se introducen en el epitendón hasta alcanzar el endotendón, donde forman una red vascular intratendinosa mediante anastomosis entre este sistema extrínseco y el intrínseco(15).

El sexo masculino, la edad avanzada y la carga mecánica se asocian con una disminución del flujo sanguíneo al tendón. También se compromete especialmente en las zonas de inserción y en sitios de torsión, compresión o fricción(21).

Debido a su baja tasa metabólica y a su pobre irrigación, el tendón es capaz de soportar cargas y mantener la tensión durante largos periodos de tiempo sin riesgo de isquemia y posterior necrosis. Por el contrario, condiciona plazos más largos y mayor dificultad en el proceso de reparación y curación(22).

En cuanto a la innervación, el tejido tendinoso presenta diferentes terminaciones nerviosas que varían en función al tipo de tendón y función que desempeñe. Algunas fibras mielinizadas funcionan como mecanorreceptores que detectan cambios de presión y tensión. Estas predominan en la MTJ. Las fibras no mielinizadas actúan como nociceptores.

4.4. Entesis

El complejo músculo-tendón-entesis es la unidad funcional de la locomoción. La entesis es una zona especializada de tejido conectivo mediante el cual los tendones se unen al hueso. Presenta una estructura histológica de transición característica. Además de los componentes propios del tendón, contiene mayor proporción de colágeno tipo II, IX, y X(3).

El papel mecánico de la entesis permite la transferencia eficiente de las fuerzas entre tendón y hueso, distribuyéndolas sobre toda la superficie ósea y garantizando un anclaje sólido en ella, lo que reduce el estrés y el riesgo de lesión.

Se clasifican de acuerdo con el tejido presente en el lugar de inserción (*Figura 4*):

- Las entesis fibrosas se pueden insertar tanto en periostio como en el hueso. Lo hacen a través de las fibras de Sharpey o fibras del hueso(20). Se asocian con tendones cortos, cuyo músculo transmite las fuerzas sobre una superficie amplia en la diáfisis ósea. Es el caso de la inserción del músculo deltoides en el húmero o del tendón del músculo glúteo mayor en el fémur posterior.
- Las entesis fibrocartilaginosas se insertan en apófisis o epífisis, zonas que carecen de periostio, por lo que se unen directamente al hueso. En su composición tisular se diferencian cuatro zonas: tejido conectivo fibroso, fibrocartilago no calcificado, fibrocartilago calcificado y finalmente tejido óseo mineralizado. Están presentes en aquellos casos en los que el tendón se enfrenta a una compresión significativa (angulación en la inserción, paso por estructuras sólidas, etc)(20). Este tipo de entesis lo encontramos en el tendón de Aquiles o en los tendones del manguito rotador(23–25). El fibrocartilago carece de vascularización e inervación, lo que explica que las entesis fibrocartilaginosas se lesionen con más frecuencia que las fibrosas(26).

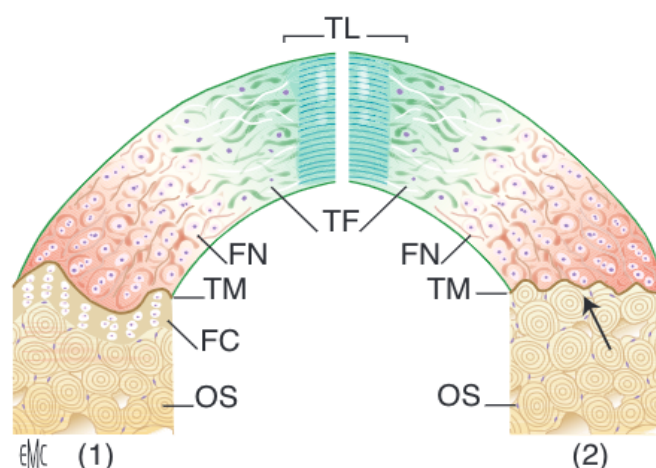


Figura 4. Esquema de los dos tipos de entesis. Una entesis fibrocartilaginosa (1) consta de cuatro zonas de tejido a nivel de la interfase hueso-tendón o ligamento (TL): un fibrocartilago no calcificado (FN), un fibrocartilago calcificado (FC) y una zona de tejido óseo (OS). Las dos zonas de fibrocartilago están separadas por una línea nítida denominada tidemark (TM). Una entesis fibrosa (2) consta de FN y OS separadas por la TM. La zona de anclaje de las inserciones fibrosas óseas se presenta como una irregularidad (flecha). Imagen tomada de Kemta Lekpa F, Claudepierre P. Entesis: conceptos fundamentales. EMC - Aparato Locomotor. 2016 Jun;49(2):1–6

La vascularización de las entesis es inapropiada e insuficiente, haciéndolas más susceptibles al desarrollo de lesiones. La patología a este nivel puede deberse a etiología traumática, degenerativa, inflamatoria, metabólica o endocrina, aunque característicamente se asocia a espondiloartropatías (SpA). Tradicionalmente, las entesopatías se concebían como lesiones focales del tejido de inserción. En cambio, varios estudios recientes han demostrado la existencia de inflamación, degeneración y daño en las estructuras adyacentes. Se desarrolla entonces el concepto de “órgano de entesis” o “entesis-órgano”. Se trata del complejo de estructuras anatómicas que, junto al tejido insercional, colaboran en la disipación de la carga mecánica en la entesis. Se incluyen en él el fibrocartílago óseo y el tendinoso, además de estructuras blandas como bursas, almohadillas grasas y la sinovial(24,27).

El órgano de entesis puede ser articular o extraarticular. Los órganos de entesis articulares son aquellos en los que el tendón se inserta en la cápsula articular o dentro de su cavidad. Es el caso de los tendones extensores digitales o del tendón poplíteo (*figura 5*). Los extraarticulares presentan una bolsa subtendinosa situada entre la inserción del tendón y el hueso, como ocurre en el tendón patelar, en el tendón del músculo bíceps braquial o en el tendón de Aquiles (*figura 11*).

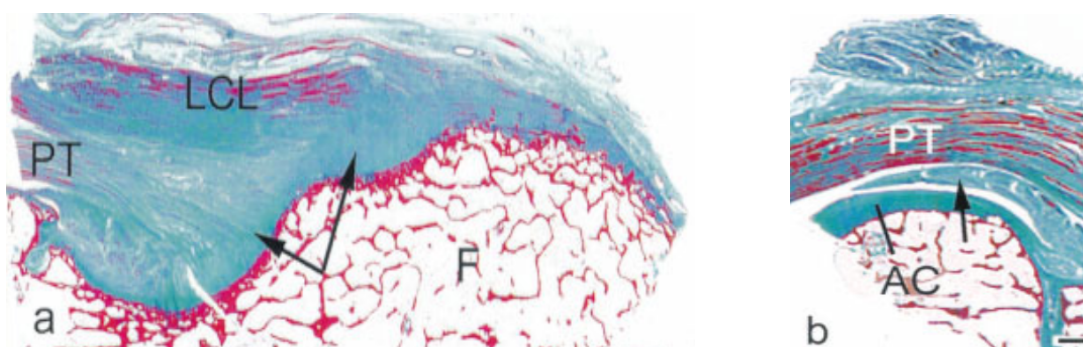


Figura 5. Órgano de entesis articular del tendón poplíteo y del ligamento lateral colateral en tinción tricómica de Masson. PT (tendón poplíteo), LCL (ligamento lateral colateral), F (Fémur), AC (cartílago articular), flecha (tejido sinovial). Imagen tomada de Benjamin M, Moriggl B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The “enthesis organ” concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum.* 2004 oct;50(10):3306–13

4.5. Otras estructuras alrededor del tendón

Existen otras estructuras que acompañan y completan la estructura tendinosa(2,3,13,16).

Las vainas sinoviales son membranas de doble cara, parietal y visceral, de morfología tubular, que envuelven la estructura tendinosa. Son esenciales para el deslizamiento y nutrición de los tendones. La zona de continuidad entre sus capas puede ser continua (mesotendón) o discontinua (vínula), y es mediante la cual se permite el paso de los vasos hacia los tendones avasculares. La cavidad que se forma entre ellas queda ocupada por líquido sinovial, que favorece la difusión o transferencia de sustancias hacia el tendón en zonas hipovascularizadas(2). La razón por la que algunos tendones presentan

sinovial y otros no radica en el rango de movimientos y en la necesidad de protección frente a estructuras óseas o fibrosas. Por esta razón suelen predominar en los tendones flexores.

Las bursas son estructuras similares a las vainas. La diferencia se encuentra en que mientras las vainas suelen ubicarse en la sustancia media del tendón, las bursas se localizan en las inserciones (bursas subtendinosas), en zonas de compresión, o más superficiales entre el tendón y la piel. Facilitan el desplazamiento de los tendones sobre estas estructuras. Algunos ejemplos son la bursa bicipital en la inserción del músculo bíceps braquial, la bursa retrocalcánea en la inserción del tendón de Aquiles o la bursa infrapatelar en la inserción del tendón patelar.

Tanto las vainas como las bursas son susceptibles de sufrir procesos inflamatorios o ser colonizados e infectados por gérmenes externos.

Hay tendones que presentan una falsa vaina conocida como paratendón. Es el caso de tendón de Aquiles. Se trata de una condensación del tejido conectivo rico en vasos y nervios. Por ello, la inflamación de esta estructura es una causa frecuente de tendinopatía.

Las estructuras que mantienen a los tendones en su posición y contribuyen a su estabilidad son las poleas, retináculos o ligamentos anulares. Realmente son engrosamientos de la vaina fibrosa.

Otra estructura por destacar son las almohadillas de grasa. Destacan la grasa infrarotuliana de Hoffa, asociada al tendón patelar, y la grasa preaquílea de Kager, en relación con el tendón de Aquiles. Son estructuras de tejido adiposo altamente vascularizadas e inervadas con función amortiguadora y mecanosensitiva. Se sabe además que la grasa de Kager moviliza la bursa retrocalcánea durante la dorsiflexión plantar, minimiza los cambios de presión ella y protege a los vasos que irrigan la profundidad del tendón de Aquiles(28).

4.6. Biomecánica

Principalmente, los tendones se encargan de transmitir la acción muscular al hueso. Además, actúan como amortiguadores, absorbiendo fuerzas externas que puedan dañar al músculo. Presentan una resistencia mecánica, flexibilidad y elasticidad óptima que les permite ejercer estas funciones. Por otra parte, sus propiedades mecánicas, así como su forma, fenotipo celular e inervación varían en función a la demanda funcional que tengan. Clásicamente se categorizan dos tipos de tendones: aquellos que transmiten carga y fuerza, como el tendón de Aquiles, y aquellos que transmiten movimientos, como los tendones flexores del carpo(1,16).

Las características mecánicas del tendón dependen de la disposición de las fibras de colágeno y de las uniones intra e intermoleculares que forman entre ellas. La curva tensión/deformación, ilustrada en la *Figura 6*, representa el comportamiento de las fibras durante el esfuerzo. La tensión o carga se define como la fuerza aplicada por área

de un material. La deformación es el cambio porcentual en la forma del material en respuesta a una fuerza externa.

El inicio de la curva comprende una región basal con fuerzas bajas. El tendón comienza a deformarse debido a la elongación de sus fibras con una tendencia lineal. Si la tensión no supera el 4%, el tendón mantiene su capacidad elástica, pudiendo volver a su forma basal una vez deja de ejercerse fuerzas sobre ellas. Por encima de este valor, empiezan a producirse alteraciones a nivel microscópico. El tendón pierde la relación lineal, se excede el límite de fluencia y el tendón permanece deformado. Esto constituye lo que se denomina región plástica de la curva. Este comportamiento prosigue hasta que, por encima de tensiones del 8-10%, se producen alteraciones macroscópicas, incluida la rotura(3,15,29).

La forma de la curva dependerá de factores como la orientación y velocidad de la carga, así como de los factores intrínsecos del tejido (grosor y cantidad de colágeno, temperatura, estado de hidratación, etc). También influyen factores biológicos como la edad, ejercicio e inmovilización y la localización anatómica del tendón(29–31).

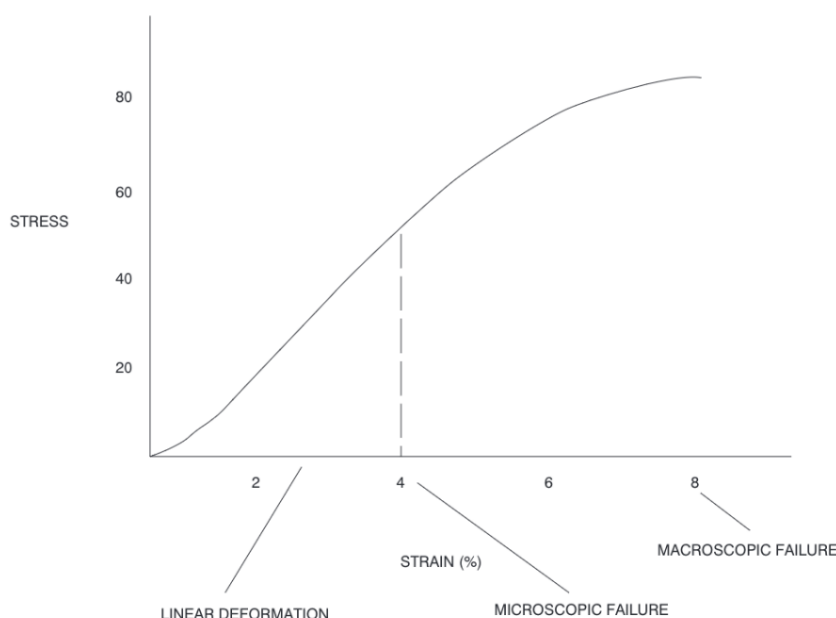


Figura 6. Curva tensión-deformación. Imagen tomada de Sharma P, Maffulli N, Maffulli N. *Tendon structure Biology of tendon injury: healing, modeling, and remodeling. Vol. 6, J Musculoskeletal Neuronal Interact. 2006.*

4.7. Anatomía de tendones de interés

4.7.1. Manguito rotador

La articulación glenohumeral es una articulación de tipo esférico (enartrosis). La forman la cabeza del húmero y la cavidad glenoidea de la escápula, ambas revestidas por cartílago articular(32).

Se conoce como manguito rotador al complejo anatómico constituido por los tendones de cuatro músculos (subescapular, supraespinoso, infraespinoso y redondo menor). Todos se originan en la escápula para posteriormente fusionarse con la cápsula articular en su inserción en el húmero.

- El músculo subescapular nace en la fosa subescapular y su tendón se inserta en la tuberosidad menor o troquín del húmero. Inervado por el nervio subescapular, permite la rotación interna del hombro.
- El músculo supraespinoso tiene su origen en la fosa supraescapular, en la cara posterior de la escápula. Su tendón discurre por debajo de la articulación acromioclavicular hasta su inserción en la tuberosidad mayor o troquiter humeral. Este músculo es necesario para realizar los 20 grados iniciales de abducción del hombro, mientras que el músculo deltoides abduce a partir de ese punto. Su inervación depende del nervio supraescapular, al igual que el músculo infraespinoso.
- También en la tuberosidad mayor, por debajo de la inserción del supraespinoso, se insertan el tendón del músculo infraespinoso y el tendón del músculo redondo menor (inervado por el N. axilar). Nacen en la fosa infraescapular y en la cara inferoexterna de la escápula respectivamente. Ambos se encargan de la rotación externa de la extremidad superior.

La función biomecánica principal del manguito es permitir el amplio rango de movimientos de la articulación glenohumeral mientras se asegura su estabilidad. En ello también colaboran estructuras no contráctiles, los estabilizadores estáticos: la cápsula, el lábrum y los ligamentos glenohumerales.

Alrededor del manguito, se disponen un número importante de bolsas serosas. Entre todas ellas destaca la bursa subdeltoidea-subacromial (*Figura 8*).

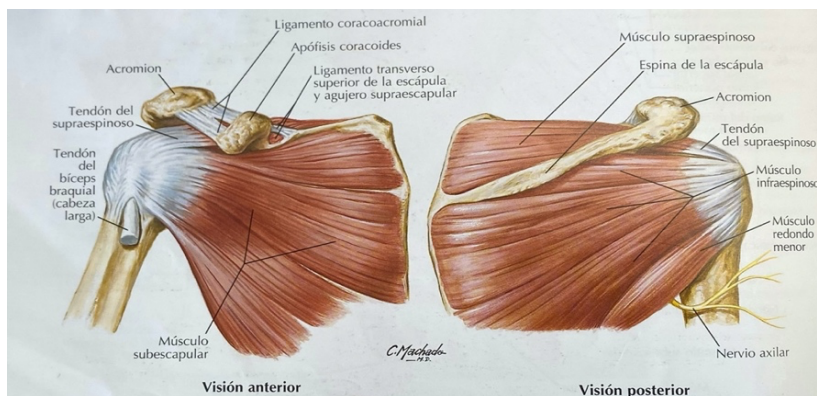


Figura 7. Anatomía del manguito rotador. Imagen tomada de Netter. Atlas de anatomía humana. Ed. Elsevier. Ed 7ª. 2019.

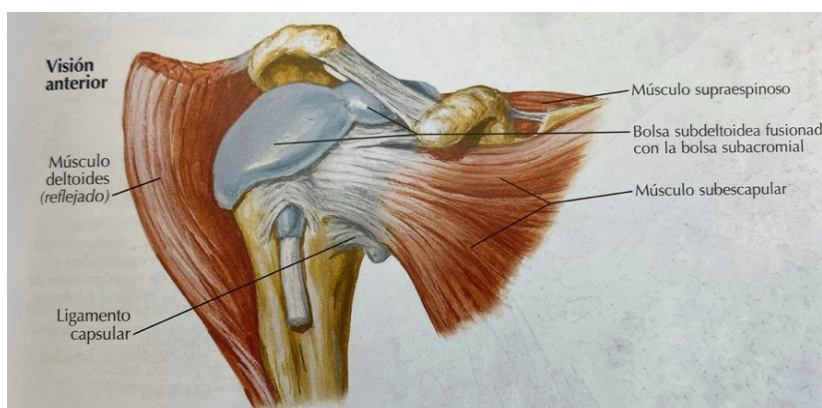


Figura 8. Bolsa subacromial-subdeltoidea. Imagen tomada de Netter. Atlas de anatomía humana. Ed. Elsevier. Ed 7ª. 2019.

4.7.2. Tendón de Aquiles

El tendón de Aquiles o tendón calcáneo es el tendón más grueso y potente de todo el organismo. Puede llegar a medir hasta 15 cm de largo. Constituye la inserción distal del tríceps sural en el compartimento posterior de la pierna, formándose a partir de la unión de los dos vientres musculares del músculo gastrocnemio y el músculo sóleo(33).

El músculo plantar delgado es un vientre muscular de pequeño tamaño y fusiforme que se origina en el cóndilo lateral del fémur. Rápidamente se convierte en un largo tendón que recorre la parte posterior de la extremidad inferior, situándose entre el músculo gastrocnemio y el músculo sóleo hasta su inserción en la tuberosidad del calcáneo. Su peculiaridad radica en que es inconstante y que, además, tanto su origen como inserción tienen una amplia variabilidad anatómica. No se considera parte del tendón de Aquiles, pero estudios recientes lo relacionan con la sintomatología en la porción medial en la tendinopatía aquilea(34–36).

Tras la fusión de los vientres musculares del gastrocnemio y el sóleo, se forma una estructura tendinosa que desciende verticalmente hasta su inserción en la mitad posteroinferior del calcáneo. Mientras desciende, las fibras del tendón se enroscan en espiral, insertándose las fibras posteriores (m. gastrocnemio) en el calcáneo lateral y las anteriores (m. sóleo) en el calcáneo medial(37). La superficie de inserción se divide en tres zonas: Una parte superior lisa, separada del tendón por la bursa retrocalcánea (*Figura 12*). Una porción rugosa media, que sirve de inserción al tendón de Aquiles y al músculo plantar delgado. Una porción inferior donde se insertan las fibras superficiales del tendón. Estas fibras se continúan con la aponeurosis plantar y la musculatura corta plantar, conformando el sistema aquileo-calcáneo-plantar(38).

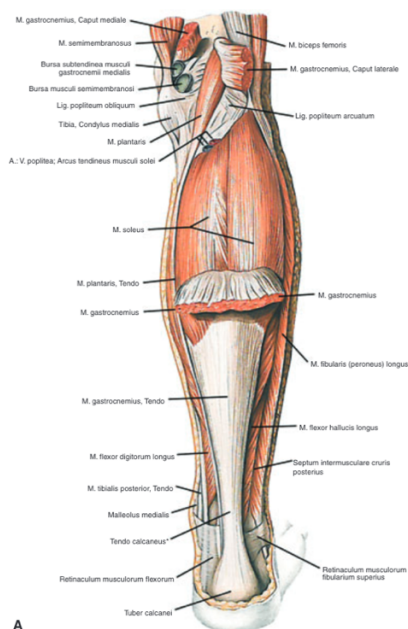


Figura 9. A la izquierda: Anatomía del tendón de Aquiles y su relación con el músculo plantar delgado. Imagen tomada de Sobotta. Atlas de anatomía. Ed. Elsevier. Ed. 24ª. 2019.

Figura 10. A la derecha: Imagen de RMN sagital T1 del tendón de Aquiles. Tendón de Aquiles (flechas), grasa de Kager (1). Imagen tomada de Harris CA, Peduto AJ. Achilles tendon imaging. Vol. 50, Australasian Radiology. 2006. p. 513–25.

El tendón de Aquiles se encarga fundamentalmente de la flexión plantar del pie (colocarse de puntillas), siendo este un movimiento básico y necesario en la fase de despegue de la marcha normal(39).

La inserción del tendón de Aquiles se trata de una entesis fibrocartilaginosa. El fibrocartílagos tendinoso y el fibrocartílagos óseo que componen la entesis se separan mediante la bursa retrocalcánea. El extremo de la grasa de Kager sobresale dentro de ella. Todas estas estructuras conforman el órgano de entesis extraarticular, cuya función es reducir el estrés en la interfaz de tejido blando a tejido óseo. Cuenta además con la bursa retroaquélea, situada más superficial, entre el tendón y la piel(40).

Se trata de un tendón vascular. Carece de vaina sinovial verdadera, por lo que se rodea directamente por paratendón, siendo este responsable de su vascularización. Las arterias encargadas de su irrigación son la arteria tibial posterior y la arteria peronea. Existe una zona parcialmente avascular, situada a 2-6cm de la inserción en el calcáneo, siendo este punto el más susceptible a la degeneración y a la lesión(37). Su inervación depende de ramas del nervio safeno externo y del nervio tibial posterior.

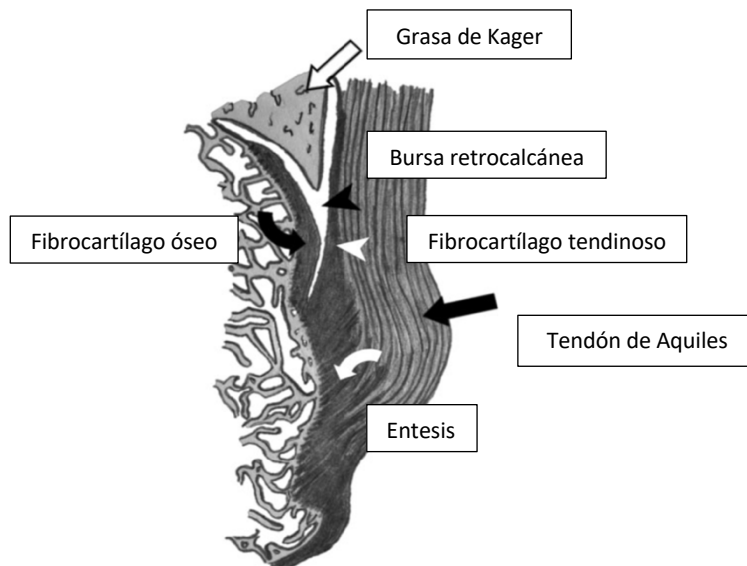


Figura 11. Órgano de entesis extraarticular del tendón de Aquiles. Imagen tomada de Tadros AS, Huang BK, Pathria MN. Muscle-Tendon-Entesis Unit. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2018 Jul 1;22(3):263–74

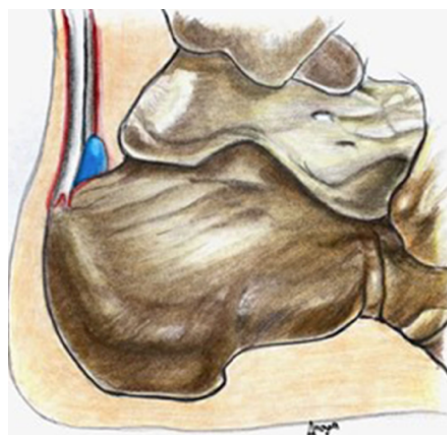


Figura 12. Representación gráfica de la anatomía de la inserción del tendón de Aquiles (blanco) y la bursa retrocalcánea (azul). Imagen tomada de Boone SL, Uzor R, Walter E, Elsinger E, Catanese D, Ye K, et al. Safety and efficacy of image-guided retrocalcaneal bursa corticosteroid injection for the treatment of retrocalcaneal bursitis.

4.8. Reparación tendinosa

La matriz tendinosa se forma y mantiene por los tenocitos y otros componentes de la ECM mediante un proceso continuo, secuencial y regulado de remodelación, que incluye inflamación, neovascularización, modulaciones neuronales, reclutamiento celular, proliferación, apoptosis y diferenciación tenogénica. Este proceso se lleva a cabo durante la reparación tendinosa tras una lesión o como respuesta adaptativa a cambios en la carga mecánica. En el proceso de reparación tendinosa se diferencian tres etapas(3):

- **Fase inflamatoria:** inmediatamente después de un daño agudo, las células sanguíneas y otras células intrínsecas inician una respuesta inflamatoria local que dura aproximadamente 2-3 días. Se producen factores de crecimiento y citoquinas que promueven la movilización hacia el sitio de la lesión y la posterior activación de neutrófilos y macrófagos. Estos se encargan de limpiar los desechos necróticos por fagocitosis y producir más factores de crecimiento.
- **Fase proliferativa:** durante las 4 semanas siguientes se produce la proliferación y migración de tenocitos, que producen colágeno inmaduro (col3) y otros componentes de la ECM. También se produce modulación de la innervación y neoformación de vasos. Se liberan además proteinasas que degradan la matriz alrededor de los nuevos vasos para hacer espacio y facilitar la proliferación de los nuevos componentes.
- **Fase de remodelación:** esta fase suele durar entre 12-20 semanas. La actividad celular y vascular decrece en el lugar de la lesión y comienzan los procesos de diferenciación y maduración de los componentes. Las fibras de col1 se hacen más abundantes y organizadas, tomando de nuevo una disposición longitudinal.

5. PATOLOGÍA TENDINOSA

Clásicamente, se empleaba el término *tendinitis* para describir patología sobre un tendón, asumiendo que la inflamación era el proceso patológico principal. Posteriormente se prefirió el término *tendinosis* para referir degeneración, debido a la ausencia de signos y síntomas inflamatorios, falta de células inflamatorias en el tejido lesionado y a la ineficacia del tratamiento basado en el uso de AINES(14). Hoy en día se sabe que en lesiones tanto agudas como crónicas coexisten inflamación y degeneración(1,41,42).

Por ello, se describe como *tendinopatías* al amplio espectro de trastornos clínicos que afectan a los tendones y a las estructuras que los rodean, sin hacer alusión a la naturaleza de la enfermedad. Clínicamente se caracterizan por dolor e impotencia funcional, aunque con frecuencia su evolución es asintomática hasta que aparece la rotura tendinosa como primera manifestación(15).

Las tendinopatías engloban el 30% de las consultas por dolor musculoesquelético y están consideradas una de las enfermedades más graves en base al ausentismo laboral. La *Figura 13* muestra la incidencia de las tendinopatías más frecuentes en la población general. En la extremidad superior destacan las que afectan al manguito rotador y al

origen en el codo de los tendones extensores y flexores. En la extremidad inferior predomina la tendinopatía aquilea y rotuliana, aunque está aumentando cada vez más la afectación del complejo glúteo.

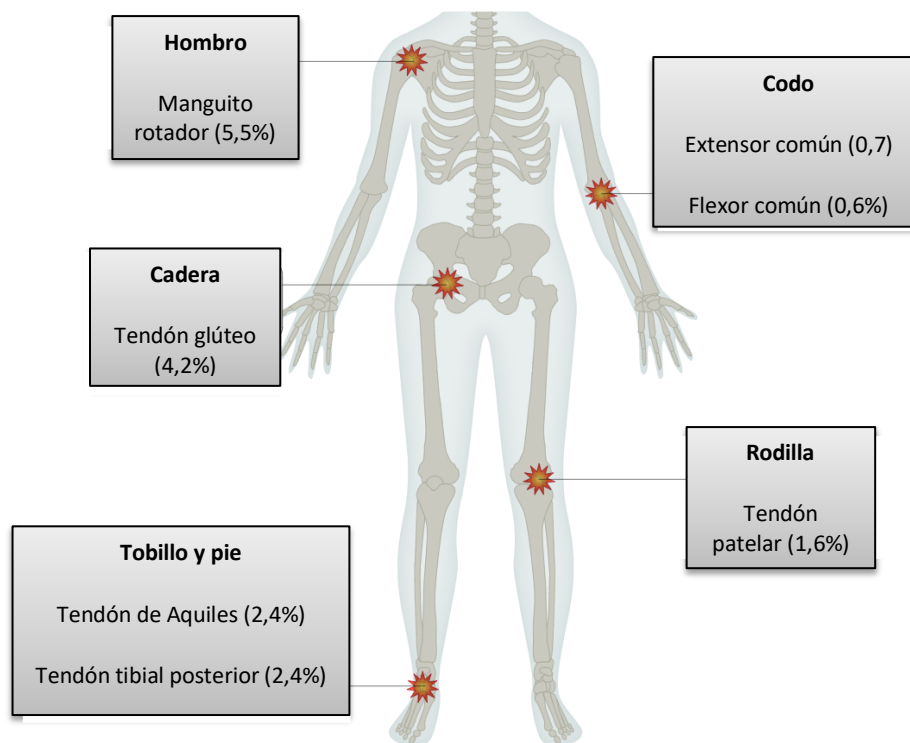


Figura 13. Localizaciones más frecuentes de afectación tendinosa y su incidencia. Imagen tomada de Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, Kirwan PD, Galatz LM, Abrams GD, et al. *Tendinopathy. Nat Rev Dis Primers.* 2021 Dec 1;7(1).

5.1. Patogenia de las tendinopatías

La patogenia de las tendinopatías es multifactorial y compleja, y hoy en día sigue sin estar bien definida. A lo largo de los años se han propuesto diferentes teorías que podrían explicar su desarrollo(43). Sin embargo, ninguna de ellas logra explicar por sí misma la etiología de las tendinopatías.

Una de estas teorías propone que en el desarrollo de las tendinopatías pueden diferenciarse tres estadios(44).

1. Lesión del tendón. Puede ser de origen traumático, aunque generalmente las tendinopatías se relacionan con la sobrecarga mecánica, el sobreuso y los microtraumatismos repetitivos. Son mecanismos indirectos de daño tendinoso asociados frecuentemente a actividad laboral o deportiva, que van dañando poco a poco al tendón. Tras la lesión, se produce una tendinopatía reactiva e inicio del proceso de reparación tendinosa. Aunque el proceso de cicatrización transcurra de forma correcta, el tendón no solo será mecánicamente inferior, sino que debido a una histomorfología desordenada y a una composición de la ECM alterada, el tendón tendrá mayor riesgo de sufrir una nueva lesión.

2. Fallo en el proceso normal de reparación del tendón. Se establecen múltiples factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos que se asocian a una cicatrización inefectiva y en consecuencia al desarrollo de tendinopatías(1,41,42,45,46). Algunos ejemplos se exponen en la *figura 14*. El sobreuso y la sobrecarga se consideran los factores principales en el fallo del proceso de reparación del tendón.
3. El último estadio es la fase sintomática de la enfermedad, en el que ya existen cambios crónicos en el tendón. Como vimos previamente, la reparación tendinosa involucra múltiples procesos y en las tendinopatías todos ellos se desarrollarán de forma aberrante. Las diferentes alteraciones histopatológicas que se producen explican la sintomatología de las tendinopatías, así como sus diferentes fenotipos (*Figura 15*)

Factores intrínsecos	Factores extrínsecos
Edad	Sobreuso, sobrecarga
Predisposición genética: COL5A1, TIMP2, MMP3, TNC (47–49)	Movimientos repetitivos
Enfermedades sistémicas: Diabetes Mellitus, obesidad, dislipemia, enfermedades reumáticas, condiciones inflamatorias, enfermedad renal crónica	Aumento de la actividad o de su intensidad
Movilidad articular limitada o excesiva	Condiciones ambientales
Debilidad muscular	Técnica errónea
	Inadecuada recuperación de lesión previa
	Medicamentos: quinolonas, corticoides, estatinas, terapia hormonal sustitutiva
	Tabaquismo

Figura 14. Factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos de tendinopatía. Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, Kirwan PD, Galatz LM, Abrams GD, et al. *Tendinopathy. Nat Rev Dis Primers.* 2021 Dec 1;7(1).

Reparación tendinosa	Tendinopatía		
Inflamación	Aumento citoquinas proinflamatorias	Aumento de nocicepción	Dolor
Neovascularización	Hipervascularización		
Inervación	Aumento de neuropéptidos neoinervación		
Reclutamiento celular y apoptosis	Hipercelularidad aumento de la apoptosis	Debilidad mecánica	Rotura
Diferenciación tenogénica	Degeneración mucoide, lipídica, calcificación...		
Remodelación de la matriz	Colagenolisis adhesiones		

Figura 15. Relación entre el proceso normal de reparación tendinosa, las alteraciones histopatológicas que se producen en él en las tendinopatías y su expresión clínica. Fu SC, Rolf C, Cheuk YC, Lui PPY, Chan KM. *Deciphering the pathogenesis of tendinopathy: A three-stages process. Vol. 2, Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy and Technology.* 2010.

5.2. Anatomía patológica de las tendinopatías

Las tendinopatías se caracterizan por anormalidades en la microestructura, composición y celularidad del tendón.

Un tendón dañado consta de fibras de colágeno fragmentadas y desorganizadas, hiper celularidad focal, aumento de la microvascularización e inervación y metaplasia tisular. A continuación, profundizaremos en algunas alteraciones que se producen a nivel molecular:

- Las fibras de colágeno se disponen de forma aleatoria, desorganizada y con frecuencia están fragmentadas. En parte esto ocurre porque tanto col2 como col3 aumentan su expresión y son menos resistentes a las fuerzas de tensión(12,39).
- Las metaloproteinasas son las responsables de la degradación de colágeno tanto en tendón sano como en el enfermo. Hay aumento de expresión de collagenasas y otras enzimas degradadoras de la matriz, principalmente ADAMs y MMPs, así como disminución de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs)(14).
- Aumenta la concentración de células productoras de elastasa. Además, durante el proceso inflamatorio, los neutrófilos y macrófagos también la producen. Esto provoca una disminución en la concentración de elastina en las fibras tendinosas(50).
- Existe un cambio en el contenido de los proteoglicanos de la ECM. Disminuyen los pequeños proteoglicanos ricos en leucina como la decorina, y aumentan los proteoglicanos hidrofílicos de mayor tamaño, como son los agreganos. Esto resulta en un mayor contenido de agua en el tendón, explicando el aumento de grosor e hinchazón de los tendones en las tendinopatías(51).
- Se ha demostrado un aumento de producción de proteínas quinasas, que regulan la apoptosis de los tenocitos(41). Además, en las tendinosis se producen especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres. El estrés oxidativo se relaciona con vías apoptóticas que conducen a daño celular y tisular.
- En aquellos tendones con lesión crónica se diferencian diferentes patrones de degeneración (hipóxica, hialina, mucoide o mixoide, fibrinoide, lipídica), metaplasia fibrocartilaginosa y calcificación(52), debido a la activación persistente y aberrante de las TSPCs en un microambiente desfavorable para su correcta diferenciación(16).
- La presencia de inflamación en las tendinopatías es algo que se ha cuestionado en los últimos años. Estudios recientes revelan la presencia de un importante infiltrado de células inflamatorias y aumento de citoquinas proinflamatorias en las fases tempranas de las tendinopatías. Una de las principales limitaciones de los estudios clásicos era que las muestras de biopsia solían obtenerse de pacientes sintomáticos, representando tendinopatía crónica y no su fase precoz(53).

- En un tendón sometido al sobreuso también aumenta la expresión de factores protectores como el nitrógeno sintetasa (NOS)(54) y el factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF1)(55). Estos estimulan a los tenocitos, favorecen la síntesis de ECM y por tanto tienen un papel importante en el proceso de reparación del tendón. La tendinopatía aparece cuando existe un desequilibrio entre estos factores protectores y los patológicos.

5.3. Tipos de lesiones tendinosas

La clasificación de las tendinopatías es compleja. Esto se debe a inconsistencias históricas en la nomenclatura clínica y a la falta de comprensión total de su fisiopatología. Además, el concepto de tendinopatía engloba múltiples entidades agudas y crónicas, primarias y secundarias a otros procesos que, a pesar de tener características comunes, tienen diferentes mecanismos patogénicos y presentación clínica(43).

5.3.1. Patología aguda

Dentro de la patología aguda destacan las inflamaciones, las laceraciones, las contusiones y las roturas.

Suelen deberse a traumatismos, dando lugar a una sección tendinosa en las que se diferencia solución de continuidad en la zona de la lesión. También pueden producirse en situaciones en las que se supere la capacidad de resistencia del tendón (*Figura 6*). La literatura actual expone que en aquellos tendones en los que se produzca una lesión aguda por mecanismo indirecto, existe de base una degeneración asintomática que les predispone a este tipo de patología. La unión miotendinosa es un punto débil del tendón, donde se suelen localizar las lesiones agudas por contracción muscular brusca(3).

La rotura del tendón de Aquiles es el paradigma de las tendinopatías agudas. Engloba el 20% de todas las roturas tendinosas. Su creciente incidencia, que ronda las 11-37 roturas por 100,000 habitantes, tiene un comportamiento bimodal. El primer pico ocurre en adultos jóvenes de entre 25-40 años, en los que se produce una rotura espontánea debido a lesiones de alta energía, generalmente durante actividades deportivas. El segundo pico de incidencia ocurre en mayores de 60 años. En ellos, la degeneración del tendón o la tendinopatía aquilea crónica hacen que lesiones de baja energía produzcan la rotura tendinosa.

Clínicamente se caracteriza por dolor agudo e incapacidad para la marcha. Durante la exploración, algunos signos que podemos encontrarnos serán signo de Thompson positivo, disminución de fuerza durante la flexión plantar, presencia de un defecto palpable a este nivel y aumento de la dorsiflexión pasiva del tobillo(56).

5.3.2. Patología crónica

Una tendinopatía se considera crónica si su tiempo de evolución es superior a los tres meses(45). Suelen ser el resultado de sobrecargas repetitivas que van debilitando al tendón poco a poco, ocasionando, en última instancia, la rotura macroscópica del mismo. Pueden ser procesos asintomáticos con cambios degenerativos únicamente visibles en pruebas de imagen y en su anatomía patológica. Si tienen expresión clínica, se presentan en forma de dolor e impotencia funcional(44).

Se localizan en zonas hipovascularizadas y de fricción del tendón. Además, en función de la forma de tendinopatía, predominará la afectación de una zona u otra de él: unión miotendinosa, sustancia media, entesis o paratendón. Por ejemplo, en la tendinopatía aquilea es característica la afectación de la entesis, de la sustancia media y del paratendón. También pueden producirse cambios patológicos en otras estructuras peritendinosas como las bursas y las almohadillas de grasa.

De esta forma, en la última década se han clasificado las lesiones tendinosas en función a los hallazgos histopatológicos y a su localización en el tendón: tendinitis, tendinosis, paratendinitis, tenosinovitis, tendinopatía insercional o entesopatías y tendinopatías calcificantes.

5.4. Diagnóstico convencional de las tendinopatías

El diagnóstico de las lesiones tendinosas es básicamente clínico. La historia clínica y la exploración física ayudan a descartar numerosas causas de tendinopatía y es posible que con ellas se llegue a un diagnóstico sin la necesidad de recurrir a otras pruebas complementarias.

Se deben buscar en la historia del paciente y durante la anamnesis datos que nos ayuden a discernir si la causa de la tendinopatía es secundaria a un traumatismo, a procesos sistémicos, o si por el contrario se trata de una patología primaria del tendón(57).

Datos para tener en cuenta son la edad del paciente, antecedentes de toma de ciertos medicamentos, realización de actividades que conlleven sobreesfuerzos mecánicos y movimientos repetitivos, lesiones previas, etc. (*figura 14*), así como las características del dolor (duración, intensidad, irradiación, factores agravantes y aliviadores...) y la presencia de otros síntomas acompañantes.

La clínica es constante en todas las tendinopatías. En las fases tempranas, los pacientes suelen quejarse de dolor, impotencia funcional y rigidez matutina o al inicio de la actividad física, que posteriormente desaparece al ejercitar la zona. Con el tiempo, estos síntomas empeoran, llegando a aparecer incluso en reposo(58). Una forma de presentación frecuente es la rotura espontánea del tendón. En ellos suele existir de base una degeneración que no ha tenido expresión clínica.

La exploración física incluye observación, palpación, rango de movilidad activa y pasiva y pruebas de provocación. Suele observarse dolor, sensibilidad local, hinchazón, e incluso defectos anatómicos evidentes y crepitantes (dato característico de las paratendinitis).

Las pruebas de provocación son maniobras específicas que ayudan en el diagnóstico diferencial del dolor tendinoso(43). Algunos ejemplos son el salto sobre una pierna para la tendinopatía aquilea o sentadilla sobre una pierna en la tendinopatía rotuliana. En el hombro, a pesar de haber multitud de ellas, su sensibilidad y especificidad están en duda. Su compleja anatomía, la cantidad de patología que engloba y que todas ellas presentan características similares hace que la exploración física a veces no sea suficiente.

Por ello, el diagnóstico clínico con frecuencia se complementa con el uso de pruebas de imagen. Se recurre a ellas en caso de duda diagnóstica y en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Clásicamente se han empleado la ecografía convencional modo-B, la eco-Doppler y la resonancia magnética (RMN). También puede ser útil la radiografía simple para ver defectos óseos(59,60).

Sin embargo, existe poca correlación entre el daño anatómico visto en las pruebas de imagen y la clínica. Es posible ver cambios degenerativos en tendones y que estos no sean la causa de los síntomas del paciente. Por ello, la utilidad de estas técnicas es limitada y deben interpretarse según el contexto y características del paciente(1,45,59).

El **estudio ecográfico** de un tendón sano revela una textura homogénea y organizada, con líneas ecogénicas y paralelas que representan sus fibras. Además, los tendones son estructuras casi avasculares, por lo que al emplear eco-doppler no se encontraría señal. En las tendinopatías, debido a la desorganización de las fibras y a las alteraciones en células y otros componentes de la matriz, veríamos múltiples reflejos, sombras y áreas hipoeogénicas, así como un aumento en el grosor del tendón. Por otra parte, La infiltración de los nuevos vasos y nervios explica la captación de señal de la eco-doppler.

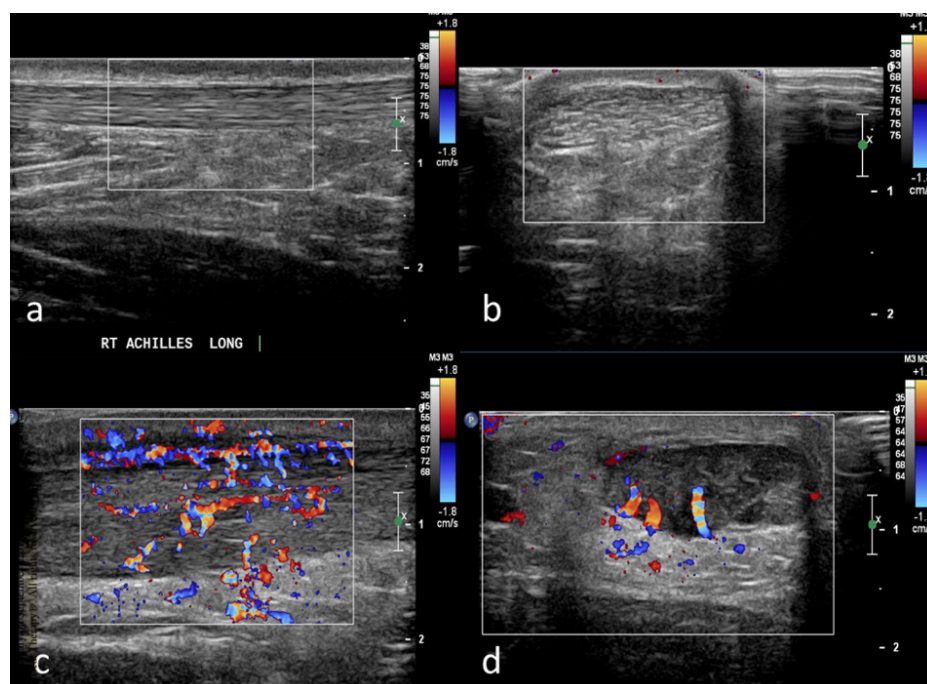


Figura 16. Ecografía y eco-Doppler en un tendón de Aquiles. Corte longitudinal (a) y corte transversal (b) de un tendón de Aquiles sano, mostrando arquitectura normal y no señal Doppler. Corte longitudinal (c) y corte transversal (d) de un tendón de Aquiles sintomático, mostrando engrosamiento del tendón, zonas hipoeogénicas y señal Doppler. Imagen tomada de Docking SI, Hons B, Ooi CC, Connell D, Docking S. *tendinopathy: is imaging telling us the entire story?* Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy® 2015.

En la **RMN**, debido a la composición de la ECM, rica en agua y proteínas no colágenas que hidratan y lubrican al tendón, estos se ven como estructuras hipointensas. La alteración de las fibras y el aumento de agua en el interior del tendón hace que en caso de tendinopatía se observe aumento de grosor y de la intensidad de captación intratendinosa (*Figuras 17*). Para el estudio de las tendinopatías, suelen ser útiles las secuencias spin-eco (SE) potenciadas en T2, con o sin saturación de la grasa. También puede ser útil la secuencia STIR. El uso de RMN con contraste, en su caso gadolinio, se emplea al estudiar la vascularización. Cuando el tendón comienza el proceso degenerativo, habrá aumento de la intensidad en secuencias potenciadas en densidad de protones (PD), sin observarse cambios en secuencias potenciadas en T2. Cuando progresa la enfermedad, ya habrá captación en todas las secuencias: PD, T1 y T2(61).



Figura 17. RMN de un tendón de Aquiles sano (izq) y RMN de tendinopatía aquilea (dcha). Docking SI, Hons B, Ooi CC, Connell D, Docking S. tendinopathy: is imaging telling us the entire story? *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*® 2015.

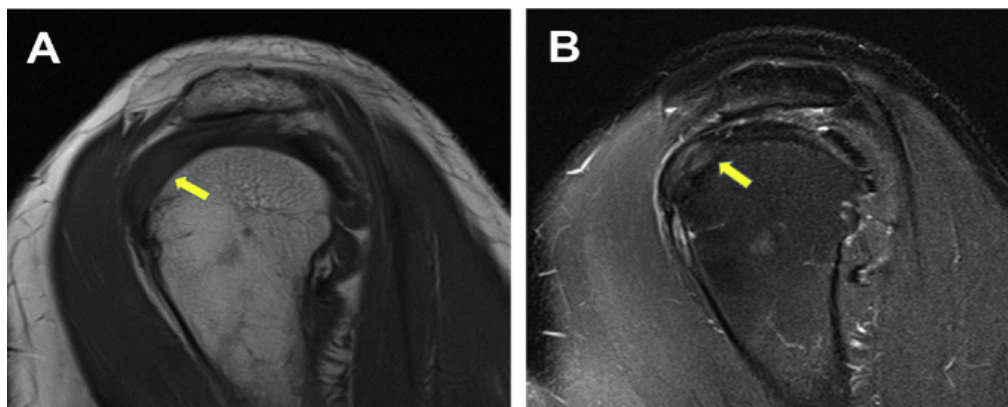


Figura 18. Tendinosis del tendón del supraespinoso visto por RMN en corte sagital oblicua. (A) Tendinosis vista como una intensidad intermedia en imagen potenciada en T1. (B) Aumento de la intensidad de captación que no llega a ser la intensidad de los fluidos en imágenes potenciadas en T2 con saturación de grasa. Imagen tomada de McCrum E. *MR Imaging of the Rotator Cuff*. Vol. 28, *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 165–79

Además de estos signos característicos, las pruebas de imagen son capaces de identificar roturas, calcificaciones y alteraciones en tejidos peritendinosos como el paratendón, las bursas y las almohadillas de grasa, que con frecuencia acompañan a las tendinopatías.

La *Figura 19* representa el estudio ecográfico de un tendón de Aquiles con signos de tendinopatía: aumento de dimensiones del tendón y áreas hipoecogénicas. Además, se observa líquido libre y aumento de grosor de la vaina que recubre al tendón, que en caso del Aquiles es el paratendón.

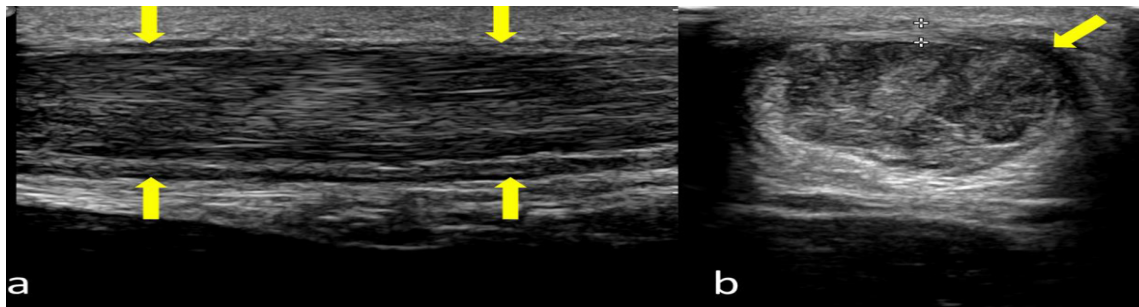


Figura 19. Corte longitudinal (a) y corte transversal (b) de tendinopatía y paratendinitis del tendón de Aquiles vista por ecografía. Imagen tomada de Docking SI, Hons B, Ooi CC, Connell D, Docking S. *tendinopathy: is imaging telling us the entire story?* *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*® 2015.

La RMN es capaz de darnos una visión global del área anatómica afecta con una buena resolución del tejido blando. Sin embargo, es una técnica cara y de poca disponibilidad. La ecografía por su parte proporciona una mejor visualización de la arquitectura interna del tendón y de su vascularización. Además, tiene la capacidad de realizar estudios dinámicos aportando imágenes mientras se realizan movimientos activos y pasivos. También, como veremos más adelante, puede emplearse con fines terapéuticos. En su contra, es una prueba técnico-dependiente y los artefactos que se producen simulan las características de una tendinopatía.

Diversos estudios han comparado ambas técnicas(62). Se observa que, a pesar de la alta sensibilidad de la RMN, esta aporta muchos falsos positivos. Por ello, la ecografía es la técnica de elección como prueba de cribado por su alta sensibilidad, disponibilidad y bajo coste(63). Solo si tras ella existen dudas, se realizará una RMN.

Actualmente se están empleando nuevas técnicas de ecografía con el fin de dejar atrás la subjetividad y otros inconvenientes de las pruebas convencionales y aportar información sobre las características mecánicas del tendón. Además, ayudan a hacer un diagnóstico más preciso y detectar aquellos tendones en riesgo de lesión(59,64). Algunas de estas nuevas técnicas son:

- Ecografía funcional/ ultrasound tissue characterisation (UCT). Se trata de una nueva técnica ecográfica que mejora la caracterización del tendón al proporcionar una reconstrucción tridimensional del mismo. Además, estudia y semi-cuantifica de forma objetiva la alineación de las fibras dividiéndolas en cuatro ecotipos (65), que reflejan la integridad del tendón (*figura 20*).
- Sonoelastografía (SEL)/ elastografía/ ultrasound elastography (UE). Se trata de una técnica conocida y empleada ya en otras patologías como el cáncer de mama o la patología hepática. Recientemente se ha empezado a utilizar en la patología musculoesquelética. Se basa en la idea de que los tejidos, ante fuerzas de

compresión, se deforman. Los tejidos rígidos tienen menor capacidad de deformación, mientras que los tejidos blandos son más deformables. La UE lo que proporciona es un mapa, típicamente superpuesto a la imagen de una ecografía convencional, que muestra una representación visual de la rigidez del tejido. Se diferencian tres niveles de rigidez según un código de colores, que toma como referencia en general la rigidez de la grasa subcutánea: duro (azul), medio (amarillo o verde) y blando (rojo)(66).

Algunas aplicaciones de esta técnica son:

- Tendinopatía del manguito rotador. Con la ecografía convencional es difícil diferenciar una bursitis subacromial de un tendón supraespinoso degenerado. En cambio, con la UE, es posible diferenciar ambas estructuras en base a su rigidez.
- Tendinopatía Aquilea. La UE ha demostrado que un tendón de Aquiles sano es una estructura generalmente rígida. Si existe tendinopatía, se pueden observar zonas de menor rigidez (*Figura 21*)(67).

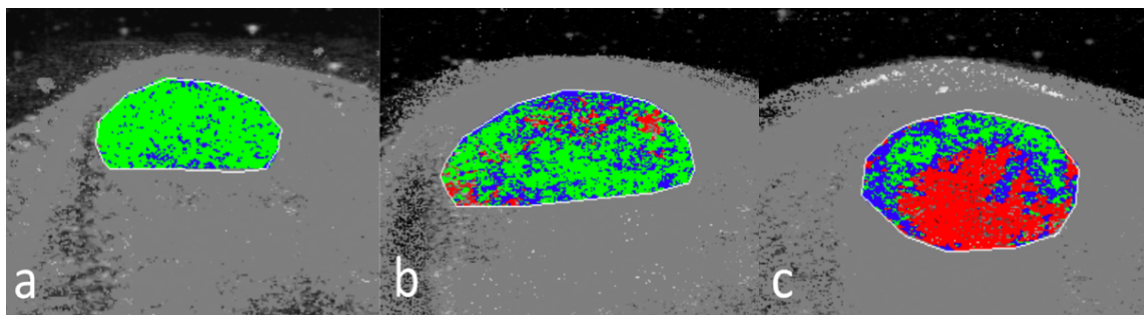


Figura 20. UCT de un tendón de Aquiles. (A) tendón de sano con gran cantidad de fibras de ecotipo I (verdes). (B) tendinopatía reactiva con engrosamiento tendinoso y aumento de ecotipos II (azules) y III (rojos). (C) tendinopatía degenerativa caracterizada por aumento de ecotipo III. Docking SI, Hons B, Ooi CC, Connell D, Docking S. tendinopathy: is imaging telling us the entire story? *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*® 2015.

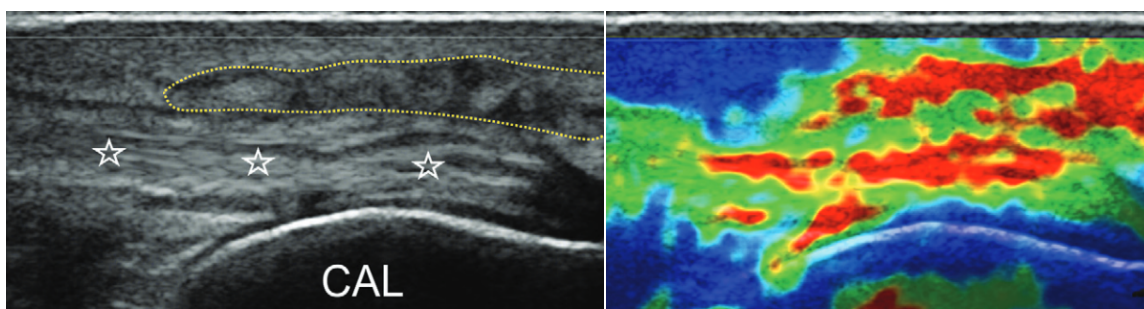


Figura 21. A la derecha: Ecografía convencional de la inserción del tendón de Aquiles en plano longitudinal. (*) lesión hipoecoica de tendinosis. CAL: calcáneo. Zona delimitada por punteado amarillo: área edematosa que representa bursitis subcutánea. A la izquierda: UE de la misma zona anatómica que muestra reblandecimiento en la inserción del tendón de Aquiles y en la bursa subcutánea, lo que sugiere tendinosis y bursitis. Imagen tomada de Klauser AS, Miyamoto H, Bellmann-Weiler R, Feuchtner GM, Wick MC, Jaschke WR. Sonoelastography: Musculoskeletal applications. Vol. 272, *Radiology. Radiological Society of North America Inc.*; 2014. p. 622–33.

5.5. Tratamiento convencional de las tendinopatías

El manejo de las tendinopatías es complejo. Tanto las opciones conservadoras como la cirugía tienen una eficacia limitada y con frecuencia sus resultados son impredecibles. Además, el paciente debe tener en cuenta que la sintomatología puede recurrir con ambas. En este apartado revisaremos los tratamientos clásicos que se han empleado en las tendinopatías.

5.5.1. Manejo conservador y técnicas no invasivas

- Es importante conocer los factores de riesgo del paciente y modificar las posibles causas tanto intrínsecas como extrínsecas que puedan desencadenar la lesión tendinosa (*Figura 14*).
- Por norma general se ha considerado el reposo como tratamiento de primera línea de las tendinopatías. Estudios recientes han demostrado que no es necesario el reposo absoluto para la recuperación del tendón y que el paciente puede continuar con sus actividades cotidianas de forma segura si existe un buen control del dolor(68). Sin embargo, el inicio precoz de una movilidad activa se asocia con un mayor riesgo de re-rotura. Además, las cargas excesivas favorecen los procesos catabólicos tendinosos, así como la diferenciación aberrante no tenocítica de las TSPCs(3).
- Se han empleado fármacos como los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) y los corticoides con el objetivo de disminuir el componente inflamatorio de las tendinopatías. Con ellos se consigue un alivio sintomático a corto plazo (7-10 días). Sin embargo, su efectividad a largo plazo no está demostrada, pues como vimos, las tendinopatías no son procesos puramente inflamatorios(58). Además, la analgesia que aportan hace que el paciente ignore los síntomas, se retrase su recuperación y por tanto se dañe aún más el tendón. También deben tenerse en cuenta los efectos secundarios de estos tratamientos, por lo que se deben valorar los riesgos y beneficios de forma individualizada.
- Otras terapias farmacológicas que buscan calmar la sintomatología del paciente y mejorar la integridad del tendón son las inyecciones intratendinosas ecoguiadas de diversas sustancias: dextrosa hiperosmolar(69), inyecciones esclerosantes con polidocanol(70), corticoides(71), ácido hialurónico y las recientes inyecciones de alto volumen(72) y de plasma rico en plaquetas(73).
- La literatura clásica destaca que la realización de ejercicios excéntricos es eficaz en el manejo de algunas tendinopatías como la aquilea o la patelar, pues se ha visto que favorecen los procesos anabólicos del tendón. Estos ejercicios se basan en el alargamiento del sistema músculo-tendón a medida que se aplica una carga(74). Se desconoce el proceso mediante el cual estos ejercicios promueven la reparación tendinosa, pero los resultados clínicos son positivos, y no se asocian con efectos adversos(75).
- Otra forma de manejo conservador es el uso de ortesis. En la tendinopatía aquilea, la fascitis plantar, etc., existen tobilleras que producen un intercambio de la compresión a la hora de pisar. Esto reduce el edema y el dolor al mejorar la

circulación sanguínea. Se consideran una alternativa a los ejercicios excéntricos en aquellos pacientes que no los toleren por el dolor(76).

- Como explicamos en el punto 5.2, el aumento de NOS en los tendones dañados favorece la reparación tendinosa. En base a esta idea, diversos ensayos han demostrado que el uso de parches de óxido nítrico contribuye a la mejora de los síntomas y funcionalidad del tendón(54).
- La crioterapia ha sido empleada con fines analgésicos, pues disminuye el metabolismo del tendón, tiene efecto antiinflamatorio y reduce la extravasación de líquidos(77). Por otro lado, la termoterapia o hipertermia ha demostrado que estimula el proceso de reparación del tendón y mejora los síntomas de las tendinopatías(78).
- Las terapias físicas son técnicas ampliamente utilizadas para el tratamiento de las tendinopatías y otras alteraciones musculoesqueléticas. La terapia con ondas de choque de baja energía ha demostrado ser útil para la reducción del dolor mediante la inhibición de sus receptores, y además estimula la reparación de estos tejidos. El estímulo que crea favorece la formación de proteínas, NO y factores de crecimiento específicos que conducirán al anabolismo tisular, reparación y remodelación del tejido. Además, como veremos más adelante, tienen la capacidad de romper calcificaciones tisulares(79).

5.5.2. Cirugía

Se considera la última opción en el tratamiento de las tendinopatías. En general, debe haberse intentado un manejo conservador al menos entre tres y seis meses antes de plantearse la cirugía(60), pues muchos pacientes mejoran y resuelven su patología en este tiempo. Sin embargo, cada caso debe individualizarse.

Como explicamos previamente, las tendinopatías se producen por un error en el proceso normal de reparación del tendón. Su objetivo por tanto es retirar las adhesiones fibróticas, desbridar las áreas que han cicatrizado de forma anómala, restaurar la vascularización y estimular aquellas células aún viables. Las tenotomías han demostrado crear con esto un ambiente favorable para el desarrollo de una reparación tendinosa adecuada(80).

Por otra parte, las lesiones agudas tipo rotura tendinosa suelen necesitar un manejo quirúrgico. Si se produce solución de continuidad en tendones con vaina sinovial, es imprescindible su reparación quirúrgica para evitar la retracción de sus extremos y las adherencias, así como el retraso de su cicatrización por estar en contacto con el líquido sinovial.

Las opciones quirúrgicas engloban técnicas percutáneas, técnicas mínimamente invasivas y la cirugía abierta. Durante muchos años, tras el fracaso del tratamiento conservador, se recurría a la cirugía abierta para la reparación de los tendones. A pesar de obtenerse buenos resultados con ella, asociaba altas tasas de complicaciones postoperatorias: necrosis cutánea, trombosis venosa profunda (TVP), infecciones de la herida quirúrgica, seromas, hematomas, adhesiones, daño nervioso o largos tiempos de recuperación(81). Con la aparición de técnicas percutáneas y de la cirugía mínimamente

invasiva, así como del apoyo que les brinda la ecografía intraoperatoria, se consiguió una reparación tendinosa satisfactoria, menores tiempos de convalecencia y la evasión de las complicaciones de los tratamientos hasta entonces conocidos(82). Además, son procesos relativamente simples que pueden realizarse de forma ambulatoria, con anestesia local y sin la necesidad de torniquete.

5.5.3. Fisioterapia y rehabilitación

La rehabilitación es una parte importante e integral del tratamiento de las tendinopatías. Está considerada una forma de manejo de estas lesiones de forma aislada o complementaria a otras técnicas tanto conservadoras como quirúrgicas(83). Se enfoca en una movilización precoz y en la evasión de sobrecargas al inicio del proceso de recuperación del tendón. Tiene como objetivo el desarrollo de tolerancia a la carga, y en ella se diferencian tres estadios(84):

1. En esta primera etapa se intentan modificar las actividades del paciente, así como gestionar la carga a la que se somete el tendón con el fin de modular el dolor. Como se mencionó previamente, no es aconsejable cesar del todo la actividad, pues el tendón perdería aún más su capacidad de carga. Diversos estudios muestran que los ejercicios isométricos de rango medio sostenido son útiles para esta reducción del dolor.
2. En la segunda etapa de la rehabilitación, cuando el paciente es capaz de realizar los ejercicios isométricos sin dolor, se inician ejercicios de fortalecimiento con aumento progresivo de la carga, que son los ejercicios excéntricos y los ejercicios de resistencia lenta y pesada.
3. Finalmente se busca el fortalecimiento funcional del tendón. En este momento es posible comenzar con actividades deportivas específicas, siempre que exista una monitorización y seguimiento de los ejercicios y la carga a la que se someta el tendón.

6. TENDINOPATÍAS CALCIFICANTES

La Tendinopatía calcificante (CT) es una condición musculoesquelética frecuente caracterizada por el depósito de cristales de calcio, principalmente hidroxipatita, en tendones sanos.

Las CTs están consideradas una patología independiente. A diferencia de las calcificaciones de las tendinopatías degenerativas, estas suelen encontrarse en personas más jóvenes, de entre 30-50 años, y las mujeres tienen mayor predisposición a padecerlas (70%)(85). Además, no se asocian a movimientos repetitivos o sobrecargas, por lo que no tienen tanta relación con el ejercicio o la vida laboral del paciente. También difieren en las características de las calcificaciones. Las de las tendinopatías degenerativas están formadas por una mezcla heterogénea de sales de calcio, y se localizan de forma difusa en zonas degeneradas del tendón. En cambio, las calcificaciones de las CTs son depósitos focales de hidroxipatita situados en puntos críticos de tendones sanos, frecuentemente a 1-2cm de la inserción al hueso(86).

La vida sedentaria, la cardiopatía isquémica, la hipertensión, la diabetes y la gota son condiciones médicas conocidas que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar CT. También tienen una fuerte relación con la patología endocrina. Conocida como CT tipo II(87), este tipo de tendinopatía presenta un inicio de los síntomas más precoz, un curso de la enfermedad más prolongado y necesita con mayor frecuencia un manejo quirúrgico en comparación con la CT idiopática o tipo I, que es aquella que no se asocia a este tipo de procesos(88). Se piensa además que las CTs tienen un componente genético y por tanto predisposición familiar(89). Curiosamente no se asocian con alteraciones en el metabolismo del calcio o del fósforo(90).

Las CTs pueden afectar a cualquier tendón, incluso a otras estructuras como los ligamentos o las bursas(91). Sin embargo, lo más frecuente es que las encontremos en el hombro, donde el 80% de ellas afectan al tendón del músculo supraespinoso y el 15% al del infraespinoso(92). En el 10-20% de los pacientes su afectación es bilateral(93). La segunda localización más frecuente es la cadera, y tras ella el codo, la muñeca y la rodilla(94).

Debido a la alta prevalencia de CT en el hombro, en este trabajo nos centraremos en la tendinopatía calcificante del manguito rotador (RCCT). Se trata de una causa frecuente de hombro doloroso (7%). El 50% de estos depósitos se expresan clínicamente mediante cuadros dolorosos agudos o crónicos que pueden llegar a ser muy intensos y altamente discapacitantes. Sin embargo, el 20% son asintomáticos, siendo un hallazgo accidental común en los estudios de imagen(95).

6.1. Patogenia

El mecanismo patogénico de las CTs es complejo y sigue sin conocerse del todo. La hipótesis más aceptada actualmente fue la propuesta por Uhthoff y Loehr en 1997, quienes consideraron que la mineralización del tejido se producía a partir de procesos de metaplasia de los tenocitos hacia condrocitos(96).

Diversos estudios han descrito la presencia de células condrocito-like alrededor de los depósitos de calcio de las CTs(96,97). Como se representa en la *figura 22*, en una CT se observan zonas patológicas calcificadas entre fibras tendinosas normales y presencia de tejido fibrocartilaginoso en la periferia.

A lo largo de los años se han propuesto diversas teorías a cerca de los factores que favorecen este proceso(98). Se pensó que podría desencadenarse a partir de procesos degenerativos. Como hemos visto, la ECM responde a la sobrecarga, al sobreuso y a la compresión formando tejido fibrocartilaginoso(99). En cambio, esta teoría no es compatible con el hecho de que las CTs tengan una resolución espontánea(100,101). Además, la epidemiología de las CTs antes comentada no encaja con los fenómenos de degeneración. Por otra parte, algunos autores propusieron que la falta de oxígeno en el tejido podría dar lugar a necrosis y metaplasia tisular(92). Otra hipótesis es que las células condrocito-like deriven de las recientemente descubiertas TSPCs. Se propone que una diferenciación aberrante de estas hacia condrocitos y osteoblastos podría desencadenar la condrometaplasia y posterior osificación del tejido(102).

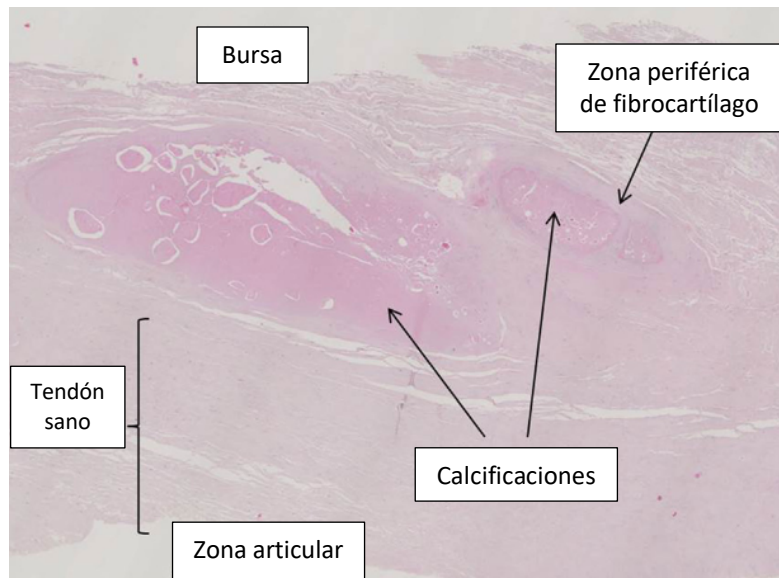


Figura 22. Tinción de H-E de una tendinopatía calcificante. Imagen tomada de Darrieutort-Laffite C, Blanchard F, Le Goff B. *Calcific tendonitis of the rotator cuff: From formation to resorption*. Vol. 85, *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 687–92

6.2. Historia natural

Uhthoff, Loehr y otros autores propusieron la división de la historia natural de las CTs en tres estadios(92,93,103):

- Estadio de precalcificación. Se corresponde a la transformación metaplásica del tejido tendinoso a tejido fibrocartilaginoso, creándose así un ambiente ideal para el posterior desarrollo y asiento de las calcificaciones.
- Estadio de calcificación. En él se diferencian tres fases: fase formativa, fase de reposo y fase reabsortiva.
 - La fase formativa se caracteriza por la formación y depósito de los cristales de calcio a través de procesos mediados por las células condrocitos-like sobre el tejido metaplásico.
 - En la fase de descanso se observan calcificaciones estables y maduras rodeadas por un tejido periférico de fibrocartílago (*Figura 22*).
 - En la fase reabsortiva se desarrolla una gran reacción inflamatoria, neovascularización y neoinervación. Posteriormente se produce la infiltración y fagocitosis de las calcificaciones por parte de los macrófagos.
- Estadio de postcalcificación. El tejido calcificado es sustituido por tejido de granulación, a partir del cual los fibroblastos llevan a cabo procesos de remodelación y reparación del tejido tendinoso. En primer lugar se forman col2 y col3, que después serán sustituidos por col1(104). Esta fase puede durar meses y finaliza con la curación completa del tendón.

6.3. Clínica

Debemos saber que no todos los pacientes con RCCT presentan síntomas (20%)(105). Por otra parte, la clínica de aquellos que sí los presentan no es constante, pues varía en función a la localización anatómica afectada y al estadio de la enfermedad en la que se encuentre el paciente(106). Además, la enfermedad puede presentarse en cualquier punto de su historia natural sin la necesidad de que hayan existido síntomas característicos de las fases previas.

Durante la fase formativa, que puede extenderse de 1 a 6 años, el paciente puede estar totalmente asintomático. Si tiene expresión clínica, se caracteriza por un dolor subagudo, intermitente, de baja intensidad y de localización difusa. En ausencia de tratamiento, existen pacientes (10%) que permanecen en este estadio de forma crónica(88,106). Sin embargo, la mayoría progresan hacia la siguiente fase.

En la fase de reposo, los síntomas adquieren características más mecánicas debido al tamaño de la calcificación y a la disminución de la capacidad elástica del tendón. Los pacientes suelen quejarse de chasquidos, sensación de atrapamiento tendinoso durante ciertas actividades e incluso dolor por posibles pinzamientos(87).

Se sabe que es durante la fase reabsortiva cuando el paciente tiene mayor riesgo de desarrollar síntomas más intensos, pues estos se atribuyen a la fragmentación y migración de las calcificaciones a otros tejidos adyacentes. Esta etapa de la enfermedad se caracteriza por la presentación aguda o hiperaguda de un dolor intenso y localizado, que puede llegar a ser incapacitante, que característicamente empeora por la noche, y que con frecuencia no responde a la analgesia convencional. Además, se asocia a edema, eritema, aumento de la presión intratendinosa y posibilidad de extravasación de los cristales cálcicos a las estructuras adyacentes, pudiendo dar lugar por ejemplo a una bursitis(87). En algunos pacientes pueden aparecer síntomas constitucionales como malestar o fiebre. Esta fase suele durar entre dos semanas y seis meses(104,107).

Teniendo en cuenta la historia natural de las CTs, los síntomas irán disminuyendo su intensidad a medida que el paciente vaya entrando en la fase reparativa de la enfermedad. La clínica se autolimita y tiende a mejorar y desaparecer con el tiempo. Además, tras su resolución espontánea es raro que se produzcan cambios degenerativos en los tendones (93,98).

Los factores que motivan el desarrollo o no de síntomas sigue sin conocerse, aunque se ha visto que el tamaño de la calcificación, la presencia de bursitis y la osteólisis de la tuberosidad mayor del húmero son situaciones que se relacionan con más dolor, mayor deterioro funcional, menor éxito de la cirugía, y por tanto con un peor pronóstico(107,108).

Dentro de las complicaciones que pueden derivar de las CTs se enumeran el propio dolor en su forma crónica, la capsulitis adhesiva, la rotura parcial o total del manguito rotador, la osteólisis de la tuberosidad mayor y la tendinitis osificante. Son procesos que deben ser considerados, diagnosticados y tratados en los pacientes con RCCT(109).

6.4. Diagnóstico

La aproximación a un paciente con hombro doloroso debe comenzar con una buena historia clínica. Durante la anamnesis, habría que preguntar por las características del dolor, por síntomas acompañantes, por las actividades que realice el paciente en el día a día, etc. Hay que tener en cuenta la variabilidad que tienen las CTs a la hora de presentarse clínicamente. Los pacientes suelen acudir a urgencias en la fase de reabsorción por dolor y disfunción súbita. Esta presentación clínica obliga a descartar causas como los traumatismos, las neuropatías, cualquier patología que presente calcificaciones en las pruebas de imagen, así como otros procesos óseos y articulares más agresivos como la artritis séptica(87). La existencia de patología endocrina o vascular, como hemos visto, nos harían sospechar de una RCCT.

La exploración física, al igual que en el estudio de otras tendinopatías, se compone de observación, palpación, rango de movilidad activa y pasiva y pruebas de provocación. Como vimos en el punto 5.4, no aporta información específica sobre la patología tendinosa, por lo que no ayuda en el diagnóstico diferencial de un hombro doloroso. Además, en fases sintomáticas de las CTs, puede ser difícil realizarla de manera adecuada debido al intenso dolor e incapacidad funcional que presenta el paciente(104).



Figura 23. Exploración del rango de movilidad activa de una paciente joven con CT crónica del tendón del supraespinoso. Imagen tomada de Merolla G, Bhat MG, Paladini P, Porcellini G. *Complications of calcific tendinitis of the shoulder: a concise review*. Vol. 16, *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2015. p. 175–83.

Por tanto, son las pruebas de imagen las que nos dan el diagnóstico de CT. Además, sugieren la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente, por lo que también son útiles para su seguimiento. Por otro lado, una CT en una localización infrecuente, sobre todo si se asocia a erosión cortical, podría hacernos pensar en procesos malignos, metastásicos, infecciosos, etc., por lo que las pruebas de imagen también nos ayudan en el diagnóstico diferencial(110).

6.4.1. Radiografía simple

La primera técnica de imagen empleada para la valoración de las CTs es la radiografía simple. Esta ofrece información sobre la morfología, tamaño, localización y densidad de las calcificaciones. Además, también permite ver su extensión a otras estructuras (Figura 24) (93,95).

Será necesario realizarla en proyecciones específicas según la zona anatómica donde se encuentre la CT. Por ejemplo, para la RCCT se realiza en proyección anteroposterior,

rotación interna y externa, outlet del supraespinoso y axilar(111). La proyección anteroposterior permite ver fácilmente las calcificaciones en el supraespinoso. La rotación interna facilita el diagnóstico de los depósitos del infraespinoso y del redondo mayor. La rotación externa sería útil para las del subescapular(104).

A lo largo de los años, diversos autores han intentado clasificar radiológicamente las calcificaciones en base a sus características morfológicas (Figura 25)(87,112). Según DePalma y Cols, las calcificaciones tipo I presentan un aspecto esponjoso y translúcido con bordes mal definidos. Son aquellas que aparecen en la fase reabsortiva de la enfermedad. Macroscópicamente tienen aspecto de pasta de dientes. Por su parte, las calcificaciones tipo II son depósitos densos y de estructura homogénea que cuentan con bordes lisos y bien definidos. Se asocian a las etapas no sintomáticas de la enfermedad.

Sin embargo, se han identificado pacientes con síntomas y evoluciones similares a pesar de presentar diferente localización, tamaño y clasificación radiográfica de sus calcificaciones. Por ello se sabe que la radiografía simple no correlaciona de forma adecuada los hallazgos radiológicos y la clínica, y que por tanto no tiene suficiente valor pronóstico. Además, no ofrece la localización exacta de las calcificaciones al aportar una proyección bidimensional de las mismas(107,111,113).

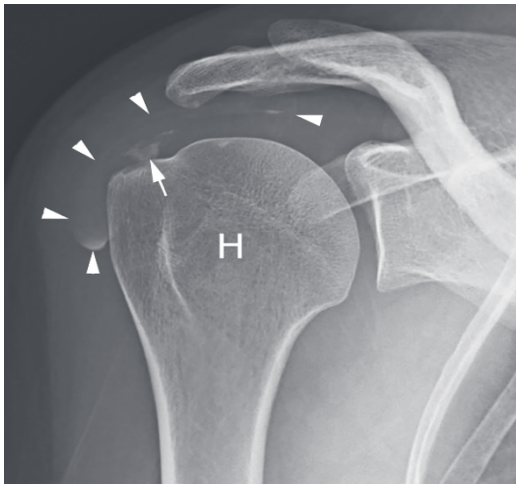


Figura 24. Radiografía de CT del supraespinoso (flecha). Se observa su extensión a la bursa subacromial-subdeltoidea (cabezas de flecha). Imagen tomada de Chianca V, Albano D, Messina C, Midiri F, Mauri G, Aliprandi A, et al. Rotator cuff calcific tendinopathy: From diagnosis to treatment. Vol. 89, Acta Biomedica. Mattioli 1885; 2018. p. 186–96.

Autor	Subtipo	Descripción
Bosworth (1941) ⁽³⁾	Pequeña Mediana Grande	< 0,5 cm 0,5 – 1,5 cm > 1,5 cm
DePalma y cols. (1961) ⁽⁴⁾	Tipo I Tipo II	Algodonosa, amorfa, mal definida Homogénea, bien definida
Molè y cols. (Asociación Francesa de Artroscopía) (2008) ⁽²¹⁾	Tipo A Tipo B Tipo C Tipo D	Densa, redondeada, bien definida Multilobulada, bien definida Heterogénea, irregular Calcificación distrófica (entesopática)
Gartner y cols. (1990) ⁽²⁴⁾	Tipo I Tipo II Tipo III	Bien definida, densa Densidad intermedia, contornos suaves Mal definida, baja densidad

Figura 25. Clasificaciones radiológicas de las tendinopatías calcificantes. García A, Rosales L, Verdugo P. Tendinopatía cálcica: Etiopatogenia y evaluación por imágenes. Rev Chil Radiol. 2020; 2:52–61.

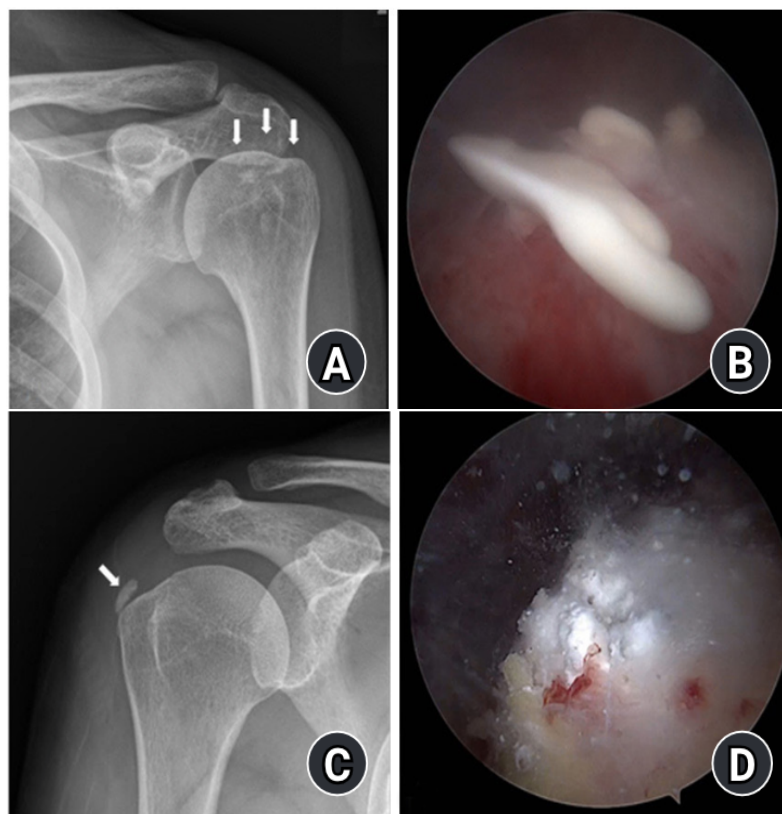


Figura 26. Radiografía y artroscopia de una tendinopatía calcificante. (A) y (B) muestran las características de las calcificaciones en fase reabsortiva. (C) y (D) muestra calcificaciones en fase formativa o de descanso. Imagen tomada de Kim MS, Kim IW, Lee S, Shin SJ. Diagnosis and treatment of calcific tendinitis of the shoulder. Clin Shoulder Elb. 2020 Dec 1;23(4):210–6

6.4.2. Ecografía

La ecografía es una técnica útil en el diagnóstico de las CTs. Permite una mejor identificación y caracterización de las calcificaciones con la ventaja de no radiar al paciente. Además, los hallazgos ecográficos presentan una mayor correlación con la clínica, y por tanto tiene mayor valor pronóstico que la radiografía simple(107). Por otra parte, ha pasado de ser una mera herramienta diagnóstica, a tener un importante papel en el manejo terapéutico de las CTs.

Durante un estudio ecográfico en fase formativa o de reposo, las calcificaciones se observan como focos intratendinosos hiperecoicos, con arco ecogénico bien definido y sombra acústica posterior (*Figura 27*). Estas calcificaciones presentan poca capacidad de resolución espontánea, por lo que requieren un manejo más agresivo. En la fase reabsortiva presentan una estructura menos definida, polimorfa (fragmentados, puntiformes, nodulares, quísticas), de aspecto blando y con sombra acústica disminuida o incluso ausente (*Figura 28 A*). A diferencia de las otras, estas calcificaciones tienden a la resolución espontánea con una mayor frecuencia, y por tanto las terapias conservadoras suelen ser suficientes(111,112,114).

La eco-Doppler (*Figura 28 B*) puede ser de utilidad en el seguimiento de la enfermedad. Con ella es posible identificar la neovascularización característica de la fase reabsortiva y así predecir la evolución de la CT(115).

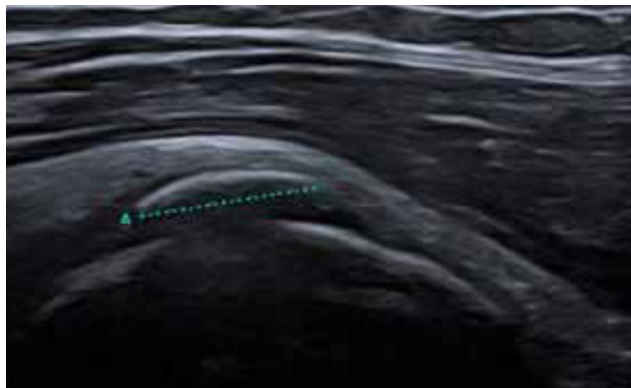


Figura 27. *Ecografía de CT en fase formativa o de reposo.* García A, Rosales L, Verdugo P. Tendinopatía cálcica: Etiopatogenia y evaluación por imágenes. Rev Chil Radiol. 2020; 2:52–61.

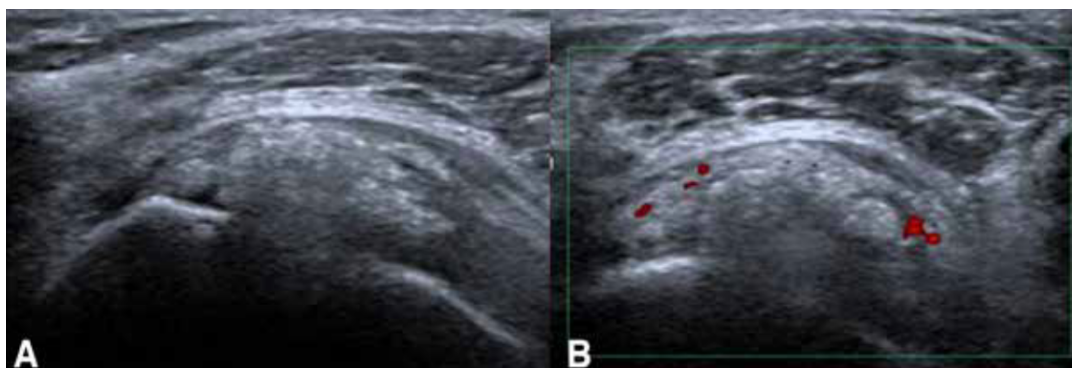


Figura 28. *Ecografía (A) y eco-Doppler (B) de CT en fase reabsortiva.* García A, Rosales L, Verdugo P. Tendinopatía cálcica: Etiopatogenia y evaluación por imágenes. Rev Chil Radiol. 2020; 2:52–61.

6.4.3. Tomografía axial computarizada (TAC)

El TAC no es el examen de elección para el diagnóstico de CT, y su visualización suele ser un hallazgo incidental por evaluación de otros procesos. Sin embargo, es una técnica sensible a la hora de detectar calcificaciones intratendinosas. En localizaciones menos frecuentes o ante lesiones que nos hagan sospechar de entidades más agresivas puede ayudarnos a diagnosticar una CT(112).

La observación de calcificaciones en “cola de cometa” o “en llama” se considera un hallazgo característico de CT en el TAC, y se relaciona con la fase reabsortiva de la enfermedad(110).

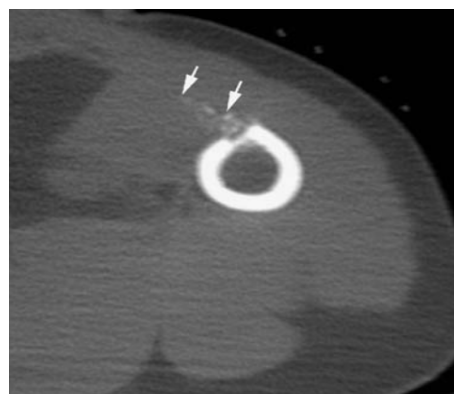


Figura 29. *Estudio por TAC en corte axial de CT en tendón del músculo pectoral mayor que demuestra calcificación “en cola de cometa” (flechas) y erosión cortical de la entesis. Imagen tomada de Cahir J, Saifuddin A. Calcific tendonitis of pectoralis major: CT and MRI findings. Skeletal Radiol. 2005 Apr;34(4):234–8.*

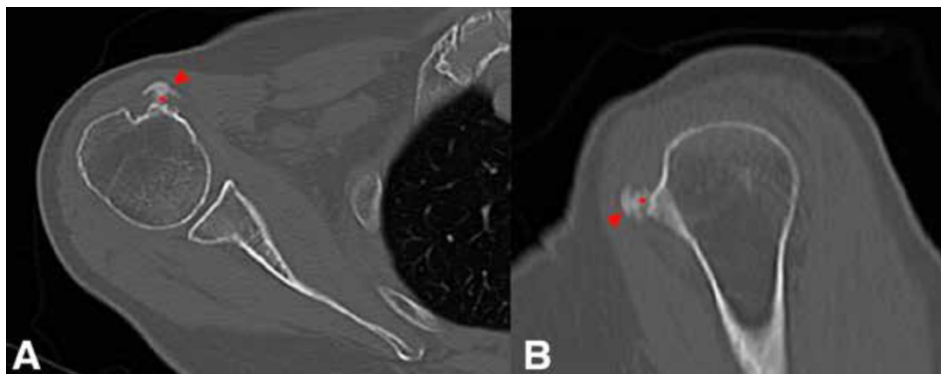


Figura 30. Imagen de TAC de hombro. (A) corte axial y (B) corte sagital en ventana ósea que muestra calcificación parcialmente definida en el espesor del tendón del subescapular (punto), con extensión al plano anterior en la bursa subacromial deltoidea (flecha). Imagen tomada de García A, Rosales L, Verdugo P. Tendinopatía cálcica: Etiopatogenia y evaluación por imágenes. *Rev Chil Radiol.* 2020; 2:52–61.

6.4.4. Resonancia Magnética

La RMN es una herramienta adicional en el diagnóstico de las CTs y se emplea, al igual que el TAC, en casos de duda diagnóstica. Las calcificaciones se representan como estructuras de baja intensidad en todas las secuencias. Sin embargo, en la fase reabsortiva es posible ver zonas con aumento de la intensidad de captación debido al componente inflamatorio y al edema que las acompañan, sobre todo en secuencias ponderadas en T2. La RMN aporta por tanto información sobre el compromiso inflamatorio del tejido blando. Además, ofrece una mejor visualización de las estructuras que conforman el hombro, por lo que caracteriza mejor los procesos de migración bursal de las calcificaciones, y ayuda a descartar otras patologías que puedan simular la sintomatología de la RCCT.

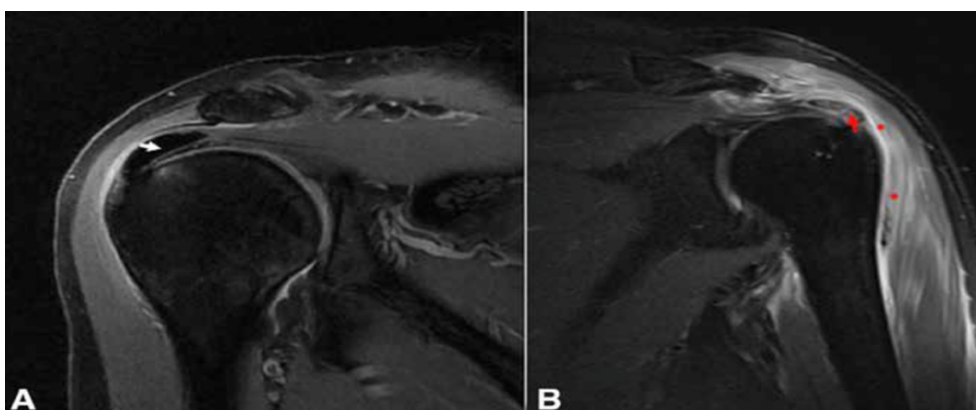


Figura 31. Imágenes de RMN de CT. (A) Gruesa calcificación en el espesor del supraespinoso, de señal baja y bien definida. (B) Calcificación en el supraespinoso con áreas de mayor intensidad (flecha roja), asociado a compromiso inflamatorio de las partes blandas (puntos), representando la fase reabsortiva de la enfermedad. García A, Rosales L, Verdugo P. Tendinopatía cálcica: Etiopatogenia y evaluación por imágenes. *Rev Chil Radiol.* 2020; 2:52–61.

Sin embargo, es una técnica poco sensible para la visualización de calcificaciones. Al representarlas como focos hipointensos y a veces de composición heterogénea, pueden confundirse con una tendinosis, una rotura tendinosa u otros procesos. Además, las áreas edematosas hiperintensas pueden malinterpretarse y hacer pensar en lesiones

más agresivas (erosiones corticales o edema óseo) o infecciones. En estos casos, la presencia de calcificaciones en el espesor del tendón, la ausencia de derrame articular y la presentación aguda del cuadro nos orientaría a una CT(112,113).

El uso de secuencias especiales, como la secuencia de susceptibilidad magnética (SWI), ha mejorado la habilidad diagnóstica de la RMN en este campo. Se trata de una nueva secuencia que combina información de fase y magnitud para caracterizar tejidos con diferente susceptibilidad magnética(116). El beneficio diagnóstico en las CTs se basa en las imágenes en fase, pues permite diferenciar el calcio de otros tejidos al representarlas como estructuras hiperintensas (Figura 32 E). Estudios recientes han demostrado que esta nueva técnica ofrece una mayor especificidad y sensibilidad que las secuencias convencionales en el estudio de las CTs. Además, ofrece información anatómica adicional en tres dimensiones(117).

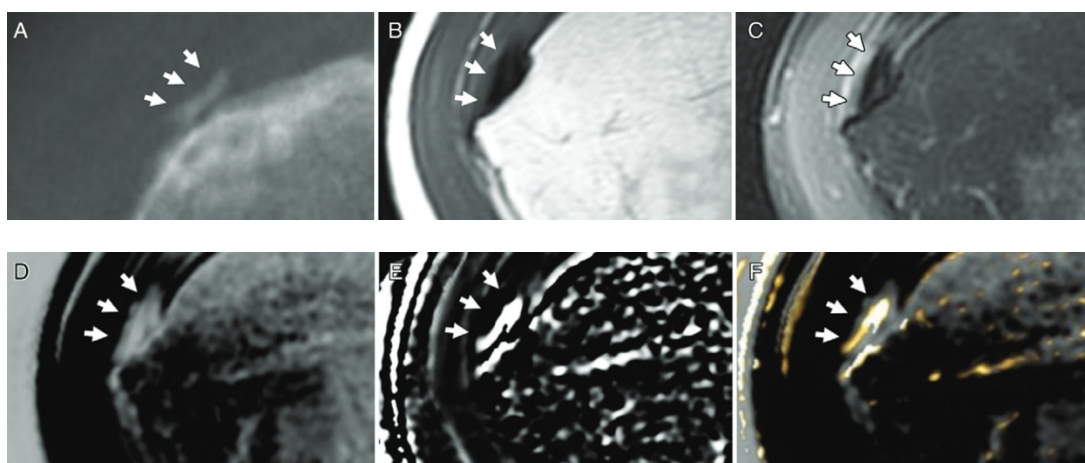


Figura 32. Estudio de RCCT mediante pruebas de imagen. (A) Radiografía coronal de hombro derecho que demuestra calcificación subacromial. Secuencias de RMN (B) T1 y (C) T2 con saturación de grasa, que muestran lesión hipointensa en la inserción del tendón del supraespinoso. Secuencia SWI de RMN: (D) imagen en magnitud inversa y (E) imagen en fase que muestran foco hiperintenso que sugiere calcificación. (F) Combinación de las imágenes de magnitud y fase que confirma la calcificación intratendinosa. Nörenberg D, Ebersberger HU, Walter T, Ockert B, Knobloch G, Diederichs G, et al. Diagnosis of calcific tendonitis of the rotator cuff by using susceptibility-weighted MR imaging. Radiology. 2016 Feb 1;278(2):475–84.

6.5. Tratamiento

Las CTs, como hemos visto, tienen generalmente un curso benigno con una resolución espontánea frecuente. Además, suelen responder bien a los tratamientos conservadores. Sin embargo, la literatura expone que la desaparición de las calcificaciones sin la aplicación de terapias específicas ocurre en un 9,3% de los pacientes a los 3 años y en un 27% a los 10 años. Además, la sintomatología puede hacerse crónica y resistente a los tratamientos convencionales. El tratamiento de las CTs sigue un algoritmo gradual que comienza con el manejo conservador. Puede progresar a procedimientos mínimamente invasivos como la SAIC (inyecciones peritendinosas o intrabursales de corticoides), la UGPT (punción-aspiración o lavado percutáneo ecoguiado) o la ESWT (terapia por ondas de choque extracorpórea) en pacientes con síntomas severos o persistentes. Ante el fracaso de estos métodos, como última opción existen técnicas quirúrgicas más invasivas.

6.5.1. Manejo conservador

El manejo conservador de la enfermedad es considerado tratamiento de primera línea. Esto se explica por la evolución natural de las calcificaciones, que concluye con su desaparición espontánea sin alteración degenerativa posterior del tendón. Además, la mayoría de RCCTs responden a estas técnicas. Los últimos datos demuestran que con ellos se alcanza una mejoría clínica significativa en el 90% de los pacientes, aunque pueden tardar en recuperarse de semanas a meses(118,119).

Esta forma de tratamiento busca el alivio sintomático y la mejoría funcional del paciente(120). Involucra los recursos clásicos empleados en otras tendinopatías y comentados en el punto 5.5.1. Entre ellos, destacan el reposo relativo, la fisioterapia y el uso de AINES(93). Se han estudiado otras tres modalidades coadyuvantes como el ultrasonido terapéutico, la estimulación nerviosa transcutánea electiva (TENS) y la iontoforesis con ácido acético. Sin embargo, han demostrado poca efectividad y no son técnicas que se empleen hoy en día(121).

Existe un porcentaje de pacientes en los que esto no es suficiente. Se considera que el manejo conservador ha fracasado cuando los síntomas de la CT no han cedido tras 6 meses de tratamiento(120).

6.5.2. Técnicas mínimamente invasivas

6.5.2.1. Infiltraciones

Una técnica a la que se recurre con frecuencia es a las inyecciones peritendinosas o intrabursales de corticoides (SAIC). Se realiza en calcificaciones en fase reabsortiva, donde el dolor y la impotencia funcional son muy intensas, así como en pacientes con bursitis asociada a la CT.

Es una técnica fácil de realizar, altamente disponible, de bajo coste y con escasos efectos adversos. Además, la literatura expone que con ellas se logra un alivio adicional del dolor en un tiempo medio de entre 3 semanas a 6 meses. Sin embargo, la sintomatología puede volver a aparecer(107).

6.5.2.2. Terapia por ondas de choque extracorpórea

La Terapia por ondas de choque extracorpórea (ESWT) es una técnica que ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de los cálculos renales. Posteriormente, se empezó a utilizar en el manejo de diversas patologías musculoesqueléticas, entre ellas las CTs(122).

La ESWT se basa en la aplicación de ondas acústicas y pulsos de presión repetitivos sobre el hombro enfermo. Con ella se consiguen los siguientes efectos(123): Un efecto mecánico, que consiste en la fragmentación de las calcificaciones por el aumento de presión que crea dentro de ellas. Esto se consigue mediante choques de alta energía(124). Desde el punto de vista molecular, su efecto parece estar relacionado con el desarrollo de una reacción inflamatoria tras la fragmentación de los depósitos que simula la fase reabsortiva de la enfermedad. La neovascularización que se desarrolla favorece la acción fagocítica de los macrófagos sobre las calcificaciones y, por tanto, su desaparición(125). Además, como se mencionó en puntos anteriores, la ESWT desencadena procesos de reparación del tejido tendinoso. También induce un efecto analgésico cuando se aplican pulsos de baja energía por medio de mecanismos

neurofisiológicos(124). Se piensa que es debido a la inhibición de las rutas serotoninérgicas, condicionando una inhibición descendente de las vías del dolor. También se ha relacionado con una reducción en la expresión del gen de la calcitonina en los ganglios de las raíces dorsales. Además, la ESWT produce alteración de la permeabilidad de las membranas celulares, lo que favorece la disfunción de los nociceptores(122).

A lo largo de los años, múltiples estudios han demostrado su efectividad en el manejo de CTs. Además, se asocia con complicaciones menores como dolor leve e hinchazón local, eritema, erosiones y hematomas. Puede por tanto considerarse como segunda línea de tratamiento antes de plantearse la cirugía en pacientes en los que las líneas previas hayan fracasado(125). Sin embargo, su efectividad varía en función a la energía que se aplique, y disminuye en calcificaciones más grandes y estables. Las calcificaciones tipo I de Gartner (*Figura 25*) han demostrado ser el mayor factor pronóstico negativo para la eficacia de la ESWT(126). Además, es un procedimiento muy doloroso para el paciente y en la práctica clínica casi nunca se recurre a ella.

6.5.2.3. Técnicas ecoguiadas: punción-aspiración o lavado percutáneo

La ecografía es una herramienta fundamental en el diagnóstico de las CTs, pero también es importante por su capacidad terapéutica. La punción-aspiración o lavado percutáneo ecoguiado (UGPL/US-PICT/PAPE), también conocido como técnica de barbotaje, es quizás la herramienta terapéutica más estudiada y empleada en el tratamiento de CTs que no hayan respondido al manejo conservador(127). Estudios recientes han demostrado que esta técnica presenta mejores resultados tanto clínicos como radiológicos en comparación con el placebo, la ESWT y la SAIC. Además, los consigue en un menor tiempo y con una menor probabilidad de necesitar tratamientos adicionales durante el periodo de seguimiento(127). Aunque la combinación con las otras técnicas es beneficiosa y sinérgica, la literatura apunta a la UGPL como tratamiento de elección entre las opciones no quirúrgicas con un nivel 1 de evidencia(128).

Las principales ventajas de esta técnica son sus buenos resultados, su corta duración y su bajo coste. Además, el paciente no requiere ser ingresado ni se necesita la inmovilización de la extremidad tras la intervención(93). Por otra parte, solo se han reportado complicaciones menores como reacciones vasovagales durante el procedimiento, dolor leve tras él o el desarrollo de bursitis, y su aparición no se relaciona con peores resultados clínicos durante el seguimiento(119,129). Sin embargo, no siempre se consigue sacar todo el contenido calcificado (*Figura 33B*), pues influyen el tipo, tamaño y consistencia de la calcificación. La presencia de otra patología en el hombro, un mayor número de calcificaciones y la necesidad múltiples punciones se consideran factores pronóstico negativos. La UGPL finalmente se contraindica en casos asintomáticos, en calcificaciones de pequeño tamaño, o cuando hay extensión intrabursal o intraósea, pues en estos casos se han observado peores resultados(130).

El procedimiento, llevado a cabo bajo anestesia local, consiste en la punción guiada por ecografía de una o dos agujas mediante las cuales se administra un fluido en las calcificaciones para posteriormente aspirarlo. De esta forma se realizan lavados seriados que consiguen disolverlas y eliminarlas.

El fluido que se emplea generalmente es suero salino o anestésico local. Algunos estudios sugieren que con suero caliente se produce una fragmentación más sencilla, rápida y eficaz de las calcificaciones, contando con una menor diseminación de los depósitos hacia las estructuras periféricas y por tanto produciendo menos bursitis. Sin embargo, esta hipótesis sigue en debate y no existe la evidencia suficiente como para apoyar su uso(131,132).

El procedimiento con una sola aguja implica la punción de la calcificación y la inyección a presión del fluido dentro de ella. Tras ello, se aspira el contenido. Se va realizando este proceso hasta que el contenido que se adquiere sea claro y por tanto no quede material calcificado. El empleo de una aguja disminuye el riesgo de infección, sangrado y daño tendinoso. Por otra parte, la UGPL con dos agujas utiliza una segunda para aspirar el líquido introducido por la primera. De esta manera se crea un flujo continuo de entrada y salida de fluido que favorece la desintegración de la calcificación. Entre los beneficios de esta técnica se incluyen una mejor fragmentación de los depósitos cálcicos y menores tasas de bursitis post intervención, pues la presión dentro de la calcificación es menor y por tanto disminuye la probabilidad de diseminación. La literatura no expone diferencias significativas a corto o largo plazo entre las dos técnicas en cuanto a la eficacia o a la incidencia de bursitis post-procedimiento. Sin embargo, en la práctica, la bursitis como complicación de la UGPL es más frecuente en el primer grupo. Por otro lado, para un menor tiempo de la intervención, se recomienda que en calcificaciones duras y estables se realice con dos agujas(133). Ambas formas concluyen con la administración de corticoides en la bursa subdeltoidea. Esto disminuye el dolor y la probabilidad de desarrollar posteriormente una bursitis.

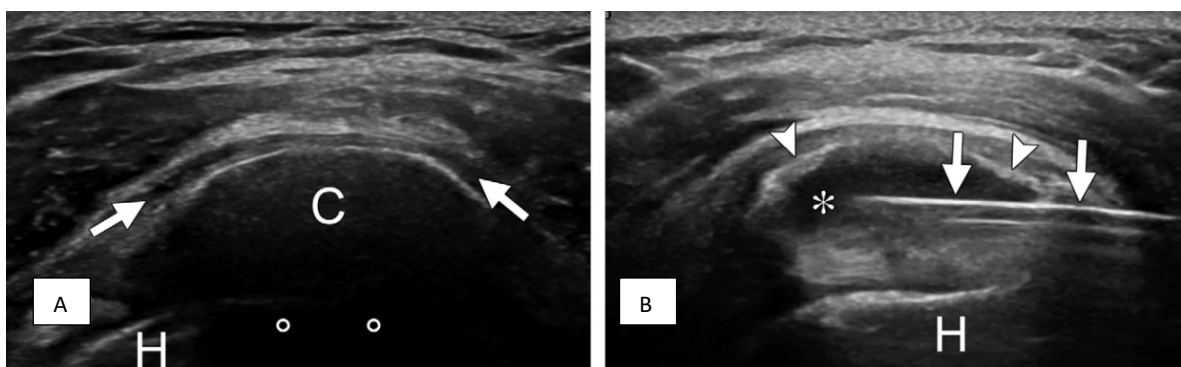
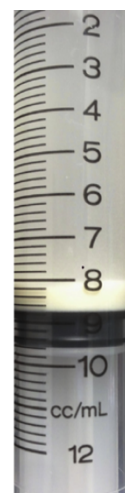


Figura 33. Arriba: CT del supraespinoso visto por ecografía. (A) Se observa la calcificación (c) con bursitis asociada (flechas), imagen previa a UGPL. (B) Se representa el fin del UGPL realizado con una aguja (flecha). El interior de la calcificación está vacío (*). Se observa como únicamente queda una fina pared calcificada (cabezas de flecha). Imagen tomada de Orlandi D, Mauri G, Lacelli F, Corazza A, Messina C, Silvestri E, et al. Rotator cuff calcific tendinopathy: Randomized comparison of US-guided percutaneous treatments by using one or two needles. *Radiology*. 2017 nov 1;285(2):518–27

Figura 34. Derecha: Jeringuilla con material calcificado tras UGPL de CT en el tendón del supraespinoso. Imagen tomada de Greis AC, Derrington SM, McAuliffe M. *Evaluation and Nonsurgical Management of Rotator Cuff Calcific Tendinopathy*. Vol. 46, *Orthopedic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 293–302.



6.5.3. Técnicas invasivas

Los procedimientos quirúrgicos se consideran la última opción en el manejo de las CTs. Se contemplan en casos crónicos en los que los tratamientos conservadores o mínimamente invasivos hayan fracasado. Las opciones incluyen la cirugía abierta o la artroscopia(134). Generalmente se opta por esta última, pues se obtienen resultados similares con menores tasas de morbilidad y una recuperación más temprana que con la cirugía abierta. Sin embargo, esto depende del sitio anatómico afectado(135).

Su objetivo es desbridar y eliminar todo el tejido calcificado, asegurando la integridad del tendón. Una de las grandes ventajas de los procedimientos operativos es que posibilitan al cirujano realizar además otras intervenciones como la descompresión de la bursa o bursectomías, acromioplastias en caso de pinzamientos, reparación de defectos en el tendón tras la intervención, desbridamiento y limpieza del área articular, etc....(93). Los pacientes que se someten a un tratamiento combinado (eliminación de las calcificaciones y reparación artroscópica del tendón) (*Figura 35*) obtienen mejores resultados a largo plazo que aquellos que se someten a la eliminación aislada del tejido calcificado(136). Con estas técnicas se consiguen resultados satisfactorios en cuanto a la mejora clínica y funcional de los pacientes. Algunos estudios refieren que con la artroscopia se obtiene un porcentaje de éxito de entre el 50-82%(124). Sin embargo, deben saber que esto se consigue tras 3-6 meses de la intervención, y que, durante este tiempo, los síntomas pueden persistir(137). Además, el manejo operativo conlleva ingreso hospitalario, anestesia general y largos tiempos de inmovilización y recuperación que acarrearán un mayor coste que los tratamientos anteriores(138).

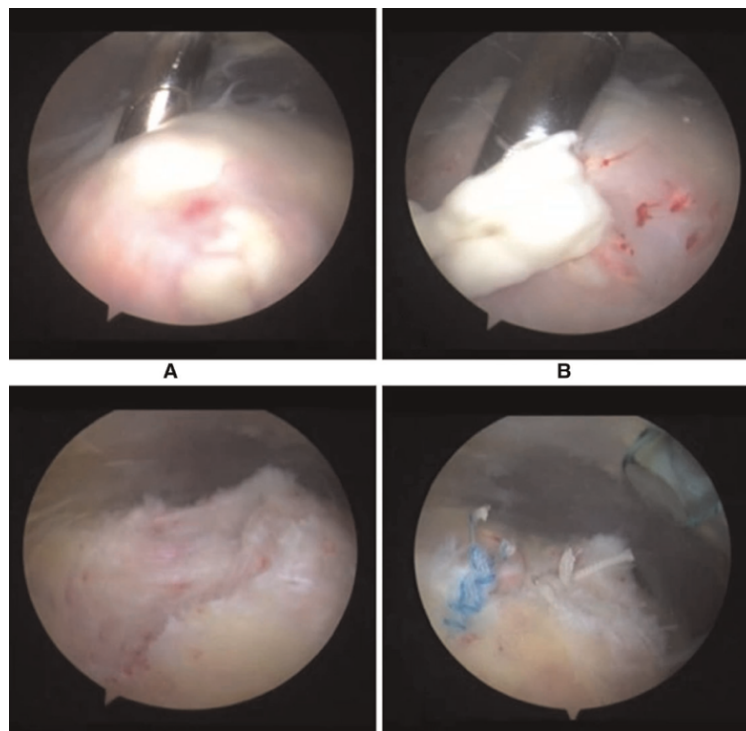


Figura 35. Tratamiento de RCCT mediante artroscopia. (A) Se observa el material calcificado en la superficie del tendón. (B) Calcificación siendo eliminada. (C) Defecto en manguito tras quitar los depósitos. (D) Reparación del defecto. Imagen tomada de Pang L, Li T, Li Y, Cao Y, Li J, Zhu J, et al. Combined arthroscopic rotator cuff repair leads to better clinical outcomes than isolated removal of calcific deposits for shoulder calcific tendinitis: A 2- to 5-year follow-up study. *Front Surg.* 2022 Aug 17;9.

6.5.4. Nuevas terapias moleculares

El cuerpo humano tiene capacidad regenerativa, aunque esta es limitada en algunos tejidos. El tejido musculoesquelético, por ejemplo, tiende a repararse lentamente debido a un aporte sanguíneo insuficiente y a una lenta renovación de sus células.

El uso de tratamientos biológicos en la patología musculoesquelética, solos o en combinación con otras opciones terapéuticas, ha tenido un crecimiento exponencial en los últimos años, y cuentan con un gran potencial como futuros tratamientos en muchas patologías. Se han estudiado y empleado diversos factores de crecimiento y citoquinas, plasma rico en plaquetas, terapias celulares y la ingeniería tisular con el fin de promover y acelerar la reparación y regeneración de diversos tejidos, entre ellos el tejido tendinoso.

A pesar de que se basan en pruebas preclínicas sólidas, estas terapias están aún en investigación y deben demostrar la suficiente evidencia clínica de eficacia y bioseguridad para ser aceptadas e incluidas en los algoritmos terapéuticos actuales.

6.5.4.1. Factores de crecimiento y citoquinas

Actualmente, diversos factores de crecimiento y citoquinas se han estudiado para su uso en la reparación de tendones. Son proteínas celulares que actúan sobre células diana induciendo una respuesta biológica (139). Los principales factores que se utilizan en la reparación tendinosa son TGF- β 1 y - β 2, el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), IGF-1, BMP, VEGF, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y PDGF entre otros. Todos ellos favorecen la síntesis de colágeno y la proliferación celular(140).

En particular, el TGF β y el bFGF han demostrado ser inductores de la tenogénesis(141) e intervenir en múltiples procesos relacionados con los procesos de reparación tendinosa: reclutamiento de fibroblastos, macrófagos y células endoteliales, angiogénesis, estimulación de producción de colágeno, disminución de la actividad de proteinasas y metaloproteinases, etc. Se asocian a una cicatrización precoz, por lo que pueden combinarse con otros tratamientos conservadores o quirúrgicos para obtener mejores resultados(3). La principal limitación del uso de estos factores biológicos es que son difíciles de retener en el área afectada del tendón, y tienden a aclararse con rapidez.

6.5.4.2. Plasma rico en plaquetas

En los últimos años han cobrado importancia las terapias con plasma autólogo rico en plaquetas (PRP) en el manejo de diversas patologías musculoesqueléticas, como son las tendinopatías. El PRP es una concentración de plaquetas en un pequeño volumen de plasma producido a partir de la centrifugación de la sangre del propio paciente. El plasma resultante presenta concentraciones suprafisiológicas de factores de crecimiento, citoquinas y otras moléculas bioactivas derivadas de los gránulos alfa de las plaquetas. Algunos de estos factores son TGF- β , IGF-I y II, VEGF, PDG. Todos ellos favorecen y aceleran los procesos fisiológicos de reparación y regeneración del tejido tendinoso al promover la angiogénesis, el reclutamiento y migración celular y la síntesis de ECM (Figura 36)(134).

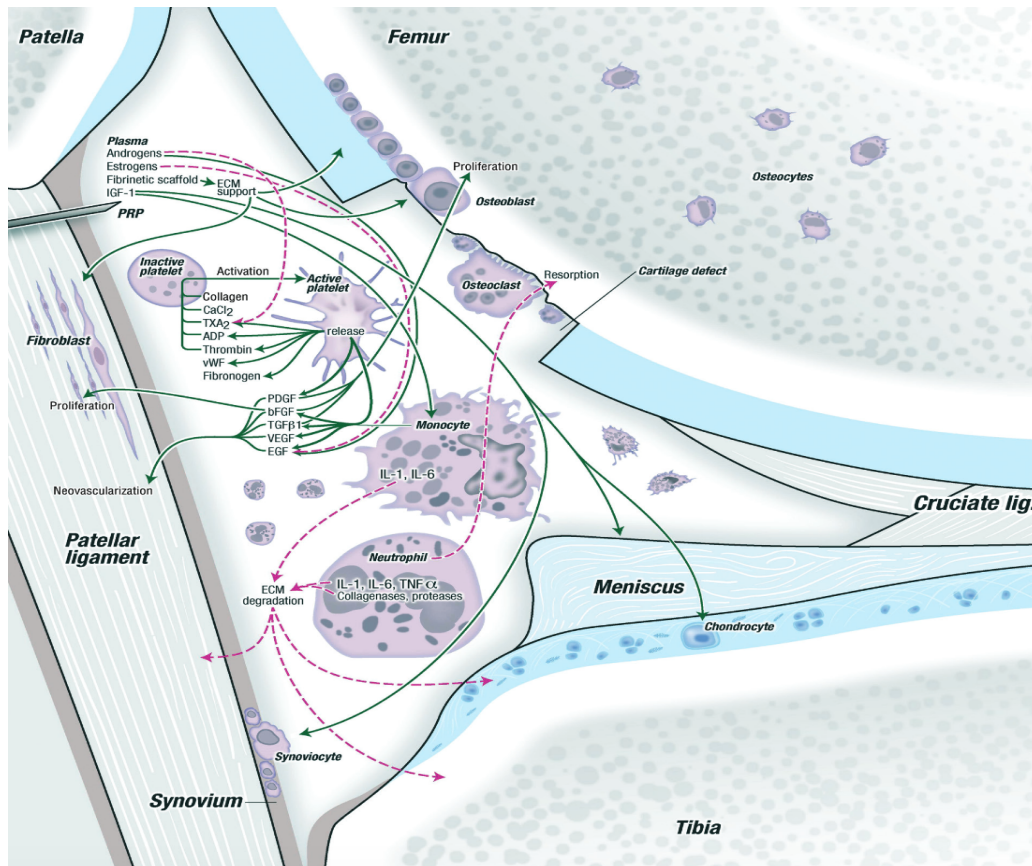


Figura 36. Efecto de alguno de los componentes del PRP en los tejidos musculoesqueléticos. Imagen tomada de Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, et al. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*.2012;28:429–439.

Generalmente los preparados se clasifican en PRP ricos en leucocitos (LR-PRP) y PRP pobres en leucocitos (LP-PRP). Se ha visto que LR-PRP se asocia con el desarrollo de una gran respuesta inflamatoria aguda 5 días tras su administración, con aumento de la vascularización y la celularidad del tejido, principalmente células mononucleares (linfocitos y macrófagos). Estos procesos darían paso a la reparación del tejido tendinoso. Algunos autores señalan a LR-PRP como la mejor opción como forma de PRP para el tratamiento de las tendinopatías, aunque esto sigue en debate, pues a los 14 días no se han encontrado diferencias entre LR-PRP y LP-RPR(142).

Actualmente existen múltiples tipos de PRP en el mercado, y cada uno cuenta con una composición y forma de hacer diferente. Otro factor determinante es la forma de administración en el área afectada, aunque la evidencia sugiere que un procedimiento ecoguiado aumenta la precisión y eficacia de la inyección de PRP(143). Todo esto genera un desafío en la interpretación de la literatura con respecto a la eficacia clínica del PRP, y por tanto limita la capacidad de desarrollar recomendaciones terapéuticas definitivas(144).

Existen muy pocos estudios acerca de la aplicación de PRP en RCCTs. Algunos aseguran una buena respuesta y otros no encuentran diferencias significativas al compararlo con el placebo u otras terapias clásicas(145). Otros autores estudiaron su eficacia como tratamiento coadyuvante de la UGPL frente a la administración de corticoides. Con las inyecciones de PRP se observaron peores resultados a corto plazo y la aparición de más

efectos adversos, principalmente el hombro congelado (146). En conclusión, la eficacia de terapias con PRP en las CTs es incierta, y aunque podrían llegar a ser una opción terapéutica, particularmente en casos refractarios al manejo conservador, se necesita más investigación en este campo.

6.5.4.3. Terapia con células madre

La última década ha sido testigo del desarrollo y avance de nuevas terapias basadas en células en múltiples campos de la medicina, incluyendo el tratamiento de las enfermedades musculoesqueléticas. Se han empleado como punto de partida células diferenciadas, con una estructura y función tisular específicos (unipotentes), así como células madre multipotentes. Estas últimas se caracterizan por su elevada capacidad de autorrenovación y su capacidad para diferenciar hacia otros linajes celulares.

El potencial terapéutico de las células madre radica en tres mecanismos de acción: (i) administradas de forma sistemática, migran hacia focos de lesión aguda mediante mecanismos similares a la quimiotaxis de los leucocitos(147). (ii) Tienen la capacidad de diferenciarse a otros linajes celulares, por lo que inducen la restauración de la función tisular mediante la renovación y sustitución del tejido dañado(148). (iii) Liberan factores bioactivos que actúan sobre procesos fisiológicos locales o sistémicos(149).

Un tipo de célula madre, las células madre mesenquimales (MSCs), está emergiendo como opción terapéutica para numerosas enfermedades, siendo especialmente útiles para la reparación de los tejidos óseo, ligamentoso y tendinoso.

Las MSCs fueron descritas por primera vez en 1968 en la médula ósea (bone marrow MSCs o BM-MSCs), aunque posteriormente se encontraron en otros tejidos: tejido adiposo, piel, líquido sinovial, periostio, placenta, etc (150). Las MSCs se describieron como células con morfología fibroblástica, con adherencia al plástico y capaces de diferenciarse en otros tipos celulares de origen mesodérmico (osteoblastos, adipocitos o condrocitos). Como ya se ha mencionado, estas células además son capaces de secretar factores de crecimiento, citoquinas y otras biomoléculas útiles para la hematopoyesis y otros procesos. Las MSCs pueden ser obtenidas y aisladas a partir del estroma de múltiples tejidos, siendo la médula ósea (BMMSCs) o el tejido adiposo subcutáneo (adipose-derived stem cells o ADSCs) las fuentes a las que se recurre con mayor frecuencia.

Las MSCs han demostrado además tener tropismo y también ser unas potentes inmunomoduladoras, además de tener propiedades antiapoptóticas, todo ello gracias a la secreción de factores solubles y vesículas extracelulares (151). Al principio se creía que el efecto terapéutico de las MSCs recaía en su capacidad de diferenciación *in vitro* tras el tratamiento con agentes inductores hacia los distintos linajes mesenquimales previamente mencionados (152). Sin embargo, se observó que su capacidad de supervivencia era demasiado limitada para que su trasplante fuese eficaz a largo plazo, pues <1% de las MSCs sobrevivían más de una semana tras su implantación(149). Gnecci *et al.* en 2005(153) fueron de los primeros en sugerir que el principal efecto de las MSCs y su implicación en la reparación y regeneración tisular estaba probablemente mediado por mecanismos paracrinos, y que eran los factores que liberaban las responsables de los efectos beneficiosos de la terapia con células madre y no las propias células.

- **Uso del secretoma de las MSCs**

Este amplio espectro de moléculas bioactivas y vesículas extracelulares liberadas por las MSCs (*Figura 37*) se conocen en su conjunto como secretoma y desempeñan un papel importante en la regulación de procesos biológicos a nivel local y a distancia(154), lo que ha captado el interés de los investigadores.

Nace así una nueva forma de regulación biológica que implica la comunicación intercelular a través del secretoma de las MSCs (MSC-CM), es decir, a través del conjunto de factores o biomoléculas secretadas al espacio extracelular por las MSCs(155). Estas pueden ser, como ya se ha mencionado proteínas solubles (citoquinas, factores de crecimiento), pero también vesículas extracelulares de diferentes tipos que llevan en su interior moléculas bioactivas como proteínas, ácidos nucleicos libres (mARN) y lípidos.

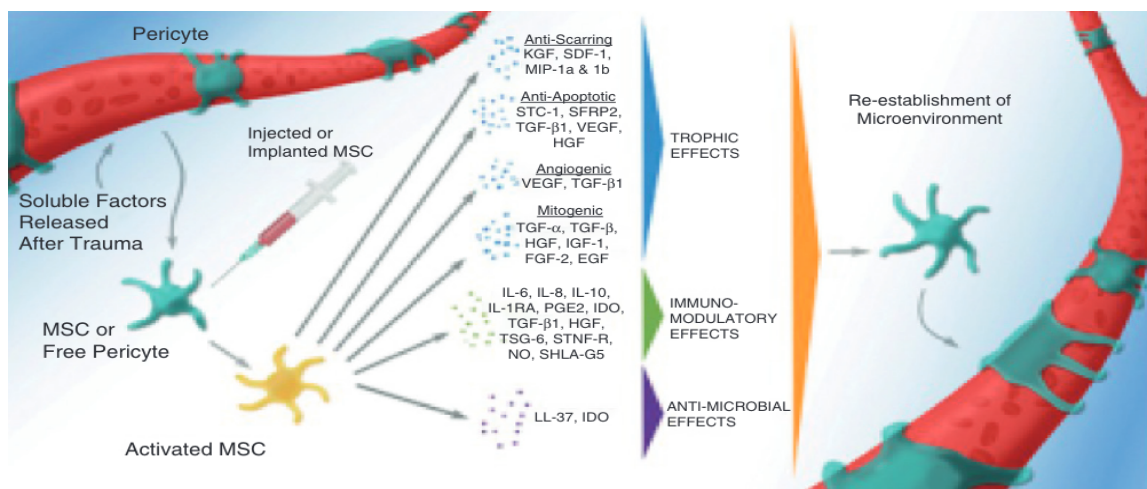


Figura 37. Funciones de las MSCs en base al secretoma. Imagen tomada de Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. Exp Mol Med. 2013;45[11]: e54

Las EVs producidas por las MSCs pueden clasificarse en cuerpos apoptóticos, micropartículas y exosomas (MSC-exos), siendo estos últimos los de mayor relevancia biológica. Diversos estudios han descrito el rol y beneficio las EVs procedentes de las MSCs frente al uso directo de las propias MSCs en el campo de la reparación tisular y la medicina regenerativa. Estas vesículas reflejan las características de las MSCs y tienen por lo tanto propiedades regenerativas, pero su uso evita los problemas que acarrearán las terapias celulares, algo que veremos más adelante(156–158). Por otra parte, también se describen como potenciales vehículos para la administración de fármacos: agentes quimioterápicos, factores de crecimiento, antígenos tumorales, etc., lo que podría ser útil en terapias dirigidas o inmunomoduladoras en diversas patologías.

El secretoma de las MSCs presenta actividad inmunomoduladora, antiapoptótica y antiinflamatoria. El secretoma de las MSCs afecta a la proliferación, activación y función de las células inmunes mediante mecanismos inmuno supresivos, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa. Su carácter antiinflamatorio, por su parte, deriva de la presencia de citoquinas antiinflamatorias tales como TGF-β1, IL13, IL10, el factor neutrófilo ciliar (CNTF), etc., así como de la inhibición de aquellas que favorecen la inflamación, como el factor de necrosis tumoral (TNFα) o el interferón (IFN)-γ. Esto

favorece la transformación de los macrófagos hacia fenotipos M2 antiinflamatorios, condicionando un ambiente adecuado para el desarrollo de una reparación tisular eficaz.

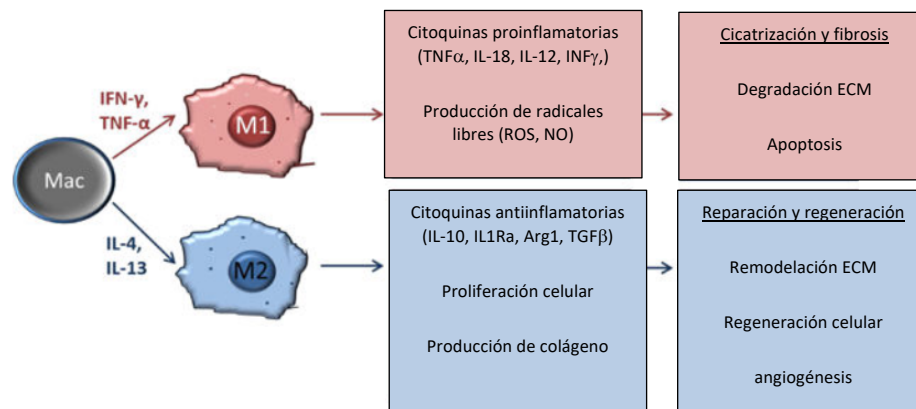


Figura 38. Polarización de los macrófagos. Los macrófagos cambian su fenotipo en función a las citoquinas que se encuentren en su entorno. Imagen tomada de Chamberlain CS, Saether EE, Aktas E, Vanderby R. Mesenchymal Stem Cell Therapy on Tendon/Ligament Healing HHS Public Access. Vol. 2, J Cytokine Biol. 2017

El secretoma también ha demostrado tener un papel directo importante en la cicatrización, reparación y regeneración tisular, pues muchas de sus biomoléculas contribuyen a la síntesis de procolágeno I, a la proliferación celular y a la endotelización. Además, tienen efecto antifibrótico, por lo que reducen la formación de tejido cicatricial. Diversos trabajos han estudiado el efecto del secretoma de las MSCs en pasos clave de la angiogénesis, así como en su regulación. Se sabe que en el secretoma existen factores tanto estimuladores (bFGF, VEGF) como inhibidores de la angiogénesis (TIMPs)(159) y que la expresión de unos u otros depende de citoquinas o de condiciones como la hipoxia(160,161).

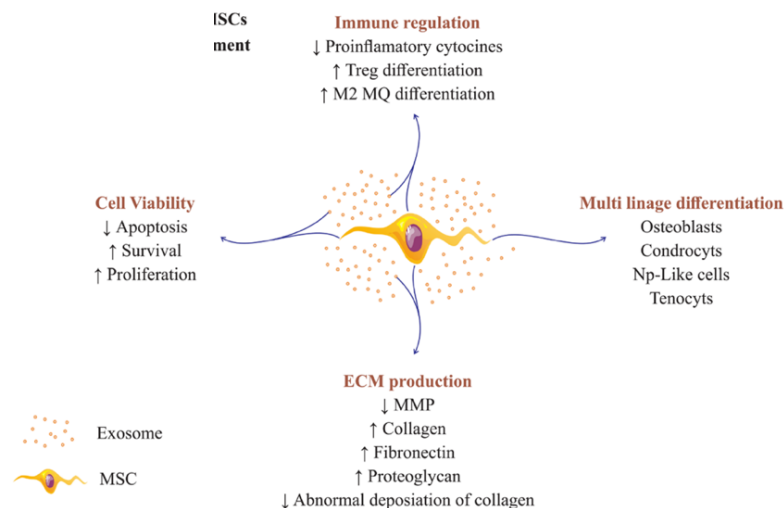


Figura 39 Mecanismo de acción del secretoma en el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas. Imagen tomada de Malekpour K, Hazrati A, Zahar M, Markov A, Zekiy AO, Navashenaq JG, et al. The Potential Use of Mesenchymal Stem Cells and Their Derived Exosomes for Orthopedic Diseases Treatment. Vol. 18, Stem Cell Reviews and Reports. Springer; 2022. p. 933–51

El uso del secretoma de MSCs como terapia acelular en la medicina regenerativa presenta ciertas ventajas frente al uso de las terapias celulares con MSCs.

- La aplicación de MSCs presenta ciertas limitaciones y no está exenta de efectos adversos. Actualmente, en las terapias que usan MSCs no se han establecido las dosis o la frecuencia de administración con las que lograr resultados óptimos, lo que constituye un obstáculo para su aplicación clínica(162). Además, aunque las MSCs presentan baja inmunogenicidad en el trasplante, existe un riesgo potencial de efectos adversos. Existe un pequeño riesgo, dada la multipotencialidad de estas células, de inducir la formación de tumores, así como de formar microtrombos tras su aplicación sistémica debido a un efecto conocido como “atrapamiento pulmonar” tras su administración, o la transmisión de infecciones (163). Con el uso del secretoma de las MSCs se evitan estas limitaciones y efectos adversos. Además, el uso del secretoma permitiría evaluar la dosificación y potencia de forma análoga a un agente farmacéutico convencional.
- Aunque las MSCs puedan encontrarse en múltiples tejidos, su presencia en estos tejidos es escasa. Para su realización, los protocolos de terapias biológicas implican el uso de un número muy elevado de células por tratamiento. Como ya se ha comentado, la obtención de estas células se realiza mediante métodos más o menos invasivos (aspiración de médula ósea o lipoaspirados de tejido graso subcutáneo) a partir de los cuales se aísla un número muy reducido de células. Para aumentar este número de células es necesario su cultivo, proliferación y expansión *in vitro* durante largos periodos de tiempo antes de ser implantadas. Esto da lugar a que muchas de estas células puedan sufrir procesos que impactarán en su bioseguridad y su potencialidad. Estos procesos son la entrada en senescencia replicativa tras un número elevado de divisiones celulares o la acumulación de mutaciones durante el cultivo *in vitro* que pudieran favorecer su transformación tumoral una vez implantadas. Además, su almacenaje necesita de agentes de criopreservación potencialmente tóxicos(164).

Por el contrario, el uso de terapias con secretoma permite la producción en masa y el almacenaje de las biomoléculas por largos periodos de tiempo, sin la necesidad de utilizar agentes tóxicos para ello y sin que el producto sufra una pérdida de su potencial regenerativo. Esto reduce el tiempo y el coste económico de las terapias. La encapsulación de los ingredientes biológicos dentro de VEs como los exosomas hace que el uso de estas estructuras también presente importantes ventajas frente al uso de las terapias celulares(165).

- Una característica importante del secretoma de las MSCs es que su composición es susceptible de ser modulada mediante el cultivo de las células productoras bajo determinadas condiciones o mediante la manipulación genética de su patrón de expresión. Esto permite producir secretomas diseñados a medida para conseguir un efecto regenerativo concreto(166).

Por todo ello, los MSC-exos se consideran actualmente agentes acelulares terapéuticos emergentes para la regeneración tisular, y se prevé que su uso proporcione en el futuro nuevas perspectivas en la reparación de huesos y tendones.

- **Uso directo de las MSCs**

Con relación a la patología tendinosa, diversos autores han reportado los resultados preclínicos obtenidos con terapias basadas en MSCs. Con su uso, se observan mayores tasas de tenogenicidad, proliferación, migración y viabilidad celular(171). También mejoran los resultados biomecánicos y funcionales de los tendones al disminuir la expresión de MMPs y aumentar las de Col1, TIMPs y tenomodulina (tnmd) (*Figura 40B*). Además, los tendones tratados con TSCs presentan una disposición más ordenada (*figura 40A*). Esto sugiere la implicación de las MSCs en la síntesis de ECM(172). Por otra parte, también se reporta la disminución de marcadores inflamatorios y de la proliferación de células mononucleares, exponiendo la capacidad inmunomoduladora y antiinflamatoria de las MSCs(173).

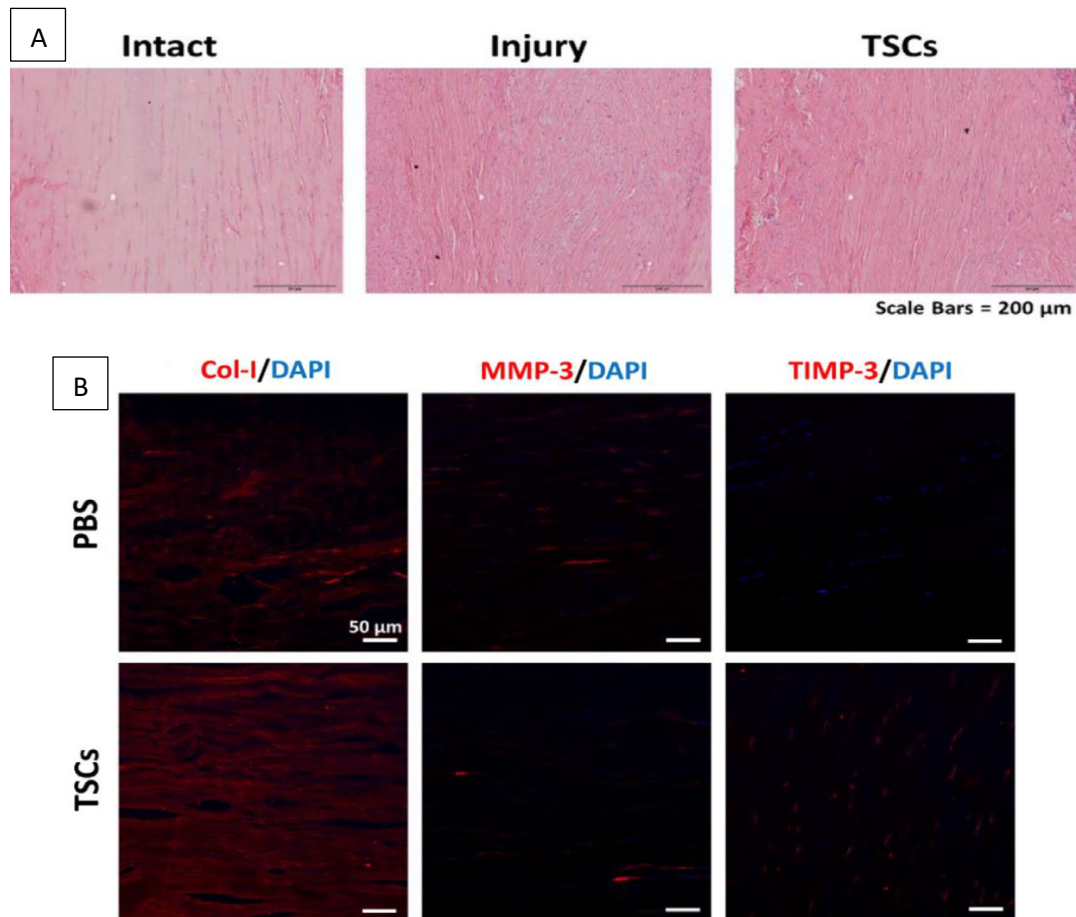


Figura 40. Efectos de la administración de TSCs en un modelo de tendón dañado. (A) Tinción de H-E mostrando la estructura fibrilar interna de un tendón sano, de un tendón dañado y de un tendón tratado con TSCs. (B) Inmunotinción que muestra la concentración de Col1, MMP-3 y TIMP-3 en un tendón dañado (PBS) y en un tendón tratado con TSCs. Imagen tomada de Wang Y, He G, Guo Y, Tang H, Shi Y, Bian X, et al. Exosomes from tendon stem cells promote injury tendon healing through balancing synthesis and degradation of the tendon extracellular matrix. *J Cell Mol Med.* 2019 Aug 1;23(8):5475–85.

A pesar de que aún no se ha determinado su forma óptima de preparación, el gold estándar de los tratamientos basados en MSCs desde su descripción son las MSCs aisladas o concentradas (BMAC) a partir de aspirados de médula ósea (BMMSC), generalmente tomados de la cresta iliaca. Sin embargo, se asocian con una mayor probabilidad de formar hueso ectópico tras su administración, y, además, el tejido tendinoso resultante presenta características biomecánicas insuficientes si lo comparamos con un tendón sano(174). Debido a estos inconvenientes, la tendencia actual es obtenerlas a partir de otros tejidos mesenquimales. Una opción a la que se recurre con frecuencia por su disponibilidad y fácil acceso son los lipoaspirados de tejido adiposo, mediante los que se obtienen las ADSCs(175). Las ADSCs tienen altas tasas de crecimiento durante su cultivo y estudios recientes han demostrado que presentan una mayor concentración de MSCs que las BMMSCs(168). Además, no solo son capaces de autodiferenciarse, sino que también promueven la diferenciación de otras células madre endógenas(176), por lo que las ADSCs se consideran una fuente ideal de células para la investigación sobre el campo de las terapias con células madre(177). Por el contrario, no existen muchos datos que abalen su capacidad tenogénica. Así mismo, carecen de algunas moléculas y factores de crecimiento, por lo que podrían requerir la combinación con PRP para aumentar su capacidad regenerativa(178).

También se ha estudiado el uso de TSPCs (*Figura 40*). Como hemos ido viendo a lo largo de este trabajo, juegan un importante papel en la homeostasis, reparación y regeneración del tejido tendinoso en condiciones fisiológicas. La literatura expone que, tras su cultivo, se observa un aumento espontáneo de los niveles de expresión de marcadores (Col1, tnmd, Dcn, Fmod) y factores de transcripción tenogénicos (xcleraxis (scx), mohawk homeobox (mx), proteína de respuesta temprana al crecimiento (egr1), proteína homóloga de ojos ausentes (eya1))(179). También se ha comparado esta diferenciación espontánea de las TSPCs con la tenogénesis inducida por TGF β , encontrando que el efecto es similar, aunque más débil en el proceso espontáneo. Las TSPCs han demostrado tener una capacidad de diferenciación tenogénica espontánea mayor que otras MSCs en los estudios preclínicos. Su diferenciación espontánea *in vitro* antes de ser trasplantadas podría ser una buena estrategia para conseguir resultados satisfactorios, minimizando el riesgo de formar tumores o tejido óseo ectópico. Además, su extracción es sencilla, pues pueden ser tomadas de muestras tendinosas obtenidas durante procedimientos quirúrgicos. Por ello, las TSPCs podrían considerarse en un futuro una buena herramienta terapéutica en las tendinopatías(180).

Existen diversas formas para administrar estos preparados. En patologías musculoesqueléticas la mejor opción es mediante un enfoque directo. Las inyecciones son introducidas directamente en el tejido patológico, administrándolas vía intramuscular, intraarticular o intratendinosa. Otra opción, a la que se recurre cuando existen defectos estructurales, es introducir el preparado junto a biomateriales o *carriers*(175). Tras ello, las MSCs ejercerán su función por mecanismos paracrinos para finalmente integrarse en los tejidos y llevar a cabo los procesos de diferenciación.

7. CONCLUSIONES

- Las tendinopatías son una causa muy frecuente de consulta y de discapacidad en el mundo desarrollado
- Las tendinopatías calcificantes tienen una presentación clínica, curso natural y tratamiento diferente con respecto al resto de tendinopatías. Dentro de este tipo, la tendinopatía calcificante de los tendones del manguito rotador es la más frecuente.
- El tratamiento convencional de las tendinopatías incluye, fármacos analgésicos y antiinflamatorios, rehabilitación, infiltraciones peritendinosas, punción lavado de las calcificaciones, ondas de choque y, en muy pocos casos, cirugía.
- Los síntomas provocados por las tendinopatías no logran una mejoría completa con los tratamientos convencionales en la mayoría de los pacientes.
- Los tratamientos biológicos, incluyendo el uso de factores de crecimiento, citoquinas, PRP o células madre muestran un gran potencial de mejora en el tratamiento de las tendinopatías.

Se está intentando encontrar y utilizar todo el potencial de las MSCs para crear tratamientos seguros y alternativos a los tratamientos actuales de la patología tendinosa. La manipulación genómica de las MSCs, la terapia combinada de ellas con fármacos, el desarrollo de biomateriales y el uso del secretoma o de sus exosomas son ejemplos de estos esfuerzos. Estas terapias muestran resultados prometedores en los modelos animales y en los estudios preclínicos revisados. Sin embargo, serán necesarios más estudios con tamaños muestrales más grandes y seguimientos más prolongados para obtener datos con la suficiente evidencia del beneficio de su aplicación terapéutica en las distintas patologías musculoesqueléticas y en especial, en las tendinopatías.

8. ABREVIATURAS

ADAM: desintegrina y metaloproteinasa

ADAMTS: ADAM con tromboespondina

ADSC: células madre derivadas del tejido adiposo

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

bFGF: factor básico de crecimiento fibroblástico

BMAC: aspirado de médula ósea concentrado

BMMSCs: células madre mesenquimatosas derivadas de la médula ósea

BMP: proteína morfogenética ósea

CNTF: factor neutrófilo ciliar

COL1: colágeno tipo 1

COL2: Colágeno tipo 2

COL3: colágeno tipo 3

COX2: ciclooxigenasa 2

CT: tendinopatía calcificante

Dcn: decorina

ECM: Matriz extracelular

Egr1: proteína de respuesta temprana al crecimiento 1

ESWT: terapia extracorpórea por ondas de choque

EVs: vesículas extracelulares

Eya1: proteína homóloga de ojos ausentes

FGF: factor de crecimiento fibroblástico

Fmod: fibromodulina

GAG: glicosaminoglicanos

GCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

IFN- γ : Interferón gamma

IGF1: Factor de crecimiento insulínico tipo I

LOX: lisil oxidasa

LP-PRP: plasma rico en plaquetas pobre en leucocitos

LR-PRP: plasma rico en plaquetas rico en leucocitos

mARN: ARN mensajero

MKX: factor de transcripción mohawk homeobox

MMP: Metaloproteinasas de matriz

MTJ: unión miotendinosa

MSCs: células madre mesenquimales

MSC-CM: Medio condicionado de las MSCs o secretoma

MSC-exos: exosomas

NMDAR: Receptor de ácido N-metil-D- aspartato

NO: óxido nítrico

NOS: óxido nítrico sintetasa

OTJ: unión osteotendinosa (entesis)

PAPE: punción-aspiración percutánea ecoguiada

PCM: matriz pericelular del tenocito

PCPE: potenciadores de la C-proteinasa

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

PDGF-R: Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas

PGE2: Prostaglandina E2

PRP: plasma rico en plaquetas

RCCT: rotator cuff calcific tendinopathy

RMN: resonancia magnética

ROS: especies reactivas de oxígeno

SAIC: inyección de corticoides en la bursa subacromial

SCX: factor de transcripción xclerasis

SLRPs: small leucine-rich proteoglycans

SpA: Espondiloartropatías

SWI: secuencia de susceptibilidad magnética

TAC: Tomografía axial computarizada

TDSC: Tendon-derived stem cells.

TENS: estimulación nerviosa transcutánea electiva

TGF- β : Factor de crecimiento transformante β

TIMPs: inhibidores tisulares de metaloproteinasas de matriz

TNC: tenascina-C

TNF α : Factor de necrosis tumoral

Tnmd: tenomodulina

TSCs: Tendon stem cells.

TSPCs: Tendon stem/progenitor cells

TVP: trombosis venosa profunda

UCT: ultrasound tissue characterisation. Ecografía funcional

UGPL: lavado percutáneo guiado por ecografía

US-PICT: Irrigación percutánea guiada por ecografía

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Abate M, Gravare Silbernagel K, Siljeholm C, Di Iorio A, De Amicis D, Salini V, *et al.* Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? Vol. 11, Arthritis research & therapy. 2009. p. 235.
2. Massó RB. Fisiopatología de tejidos blandos del aparato locomotor: músculos, ligamentos, tendones y meniscos. 1st ed. Gómez B E, editor. Vol. 14. Elsevier; 2020. 141–149 p.
3. Delgado Serrano PJ, Pensado CB, Campos FF. Lesiones inflamatorias de partes blandas (tendones, vainas tendinosas y bolsas serosas) y quistes sinoviales. 2020.
4. Kjær M. Role of Extracellular Matrix in Adaptation of Tendon and Skeletal Muscle to Mechanical Loading. Vol. 84, Physiological Reviews. 2004. p. 649–98.
5. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. Scand J Med Sci Sports. 2000;10(6):312–20.
6. Elliott DM, Robinson PS, Gimbel JA, Sarver JJ, Abboud JA, Iozzo R v., *et al.* Effect of altered matrix proteins on quasilinear viscoelastic properties in transgenic mouse tail tendons. Ann Biomed Eng. 2003;31(5):599–605.
7. Taye N, Karoulias SZ, Hubmacher D. The “other” 15–40%: The Role of Non-Collagenous Extracellular Matrix Proteins and Minor Collagens in Tendon. Vol. 38, Journal of Orthopaedic Research. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 23–35.
8. Vadon-Le Goff S, Hulmes DJS, Moali C. BMP-1/tolloid-like proteinases synchronize matrix assembly with growth factor activation to promote morphogenesis and tissue remodeling. Vols. 44–46, Matrix Biology. Elsevier; 2015. p. 14–23.
9. Geng Y, McQuillan D, Roughley PJ. SLRP interaction can protect collagen fibrils from cleavage by collagenases. Matrix Biology. 2006 Oct;25(8):484–91.
10. Chen S, Birk DE. The regulatory roles of small leucine-rich proteoglycans in extracellular matrix assembly. Vol. 280, FEBS Journal. 2013. p. 2120–37.
11. Maruhashi T, Kii I, Saito M, Kudo A. Interaction between periostin and BMP-1 promotes proteolytic activation of lysyl oxidase. Journal of Biological Chemistry. 2010 Apr 23;285(17):13294–303.
12. Rolnick KI, Choe JA, Leiferman EM, Kondratko-Mitnacht J, Clements AEB, Baer GS, *et al.* Periostin modulates extracellular matrix behavior in tendons. Matrix Biol Plus. 2022 Dec 1;16.
13. Benjamin M, Kaiser E, Milz S. Structure-function relationships in tendons: A review. Vol. 212, Journal of Anatomy. 2008. p. 211–28.
14. Riley G. Tendinopathy - From basic science to treatment. Vol. 4, Nature Clinical Practice Rheumatology. 2008. p. 82–9.
15. Sharma P, Maffulli N, Maffulli N. Tendon structure Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. Vol. 6, J Musculoskelet Neuronal Interact. 2006.

16. Wang JHC, Guo Q, Li B. Tendon biomechanics and mechanobiology - A minireview of basic concepts and recent advancements. *Journal of Hand Therapy*. 2012;25(2):133–41.
17. Wang HN, Huang YC, Ni GX. Mechanotransduction of stem cells for tendon repair. *World J Stem Cells*. 2020 Sep 1;12(9):952–65.
18. Leong DJ, Sun HB. Mesenchymal stem cells in tendon repair and regeneration: basic understanding and translational challenges. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Nov 1;1383(1):88–96.
19. Järvinen TAH, Järvinen TLN, Kannus P, Józsa L, Järvinen M. Collagen fibres of the spontaneously ruptured human tendons display decreased thickness and crimp angle. *Journal of Orthopaedic Research*. 2004 Nov;22(6):1303–9.
20. Biomechanics ; David Karasick MD, Mark E, Schweitzer MD, Guest Editor JD, Towers MD. *Biomechanics of Tendons and Tendon Failure*. Vol. 7, *Seminars in Musculoskeletal Radiology*. 2003.
21. Åström M. Laser Doppler flowmetry in the assessment of tendon blood flow. Vol. 10, *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. Blackwell Munksgaard; 2000. p. 365–7.
22. Williams JGP. Achilles Tendon Lesions in Sport. Vol. 3, *Review Article Sports Medicine*. 1986.
23. Benjamin M, Kumai T, Milz S, Boszczyk BM, Boszczyk AA, Ralphs JR. The skeletal attachment of tendons-tendon “enthesees.” *Comparative Biochemistry and Physiology Part A*. 2002;133:931–45.
24. Tadros AS, Huang BK, Pathria MN. Muscle-Tendon-Enthesis Unit. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018 Jul 1;22(3):263–74.
25. Benjamin M, Evans EJ, Copp L. The histology of tendon attachments to bone in man. Vol. 149, *J. Anat*. 1986.
26. Kemta Lekpa F, Claudepierre P. Entesis: conceptos fundamentales. *EMC - Aparato Locomotor*. 2016 Jun;49(2):1–6.
27. Benjamin M, Moriggi B, Brenner E, Emery P, McGonagle D, Redman S. The “enthesis organ” concept: Why enthesopathies may not present as focal insertional disorders. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3306–13.
28. Theobald P, Bydder G, Dent C, Nokes L, Pugh N, Benjamin M. The functional anatomy of Kager’s fat pad in relation to retrocalcaneal problems and other hindfoot disorders. *J Anat*. 2006 Jan;208(1):91–7.
29. Thomopoulos S. *Comprehensive Orthopaedic Review. Tendones y ligamentos*. In: *American Academy Of Orthopaedic Surgeons*. 2014. p. 109–15.
30. Winnicki K, Ochała-Kłós A, Rutowicz B, Pękala PA, Tomaszewski KA. Functional anatomy, histology and biomechanics of the human Achilles tendon — A comprehensive review. Vol. 229, *Annals of Anatomy*. Elsevier GmbH; 2020.
31. L-Y Woo S, Debski RE, Zeminski J, Abramowitch SD, Chan Saw SS, Fenwick JA. *Injury and repair of ligaments and tendons*. Pittsburgh, Pennsylvania; 2000.

32. Hoyas F. J. Antonio. Terapia regenerativa en tendón supraespinoso: estudio realizado en un modelo murino de lesión crónica. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2014.
33. Commandre FA, Denis F, Malberti R, Gonzalez Iturri JJ. Tendón de Aquiles y deporte. Archivos de Medicina del Deporte. 2002;11:143–56.
34. Olewnik Ł, Wysocki G, Polguj M, Topol M. Anatomic study suggests that the morphology of the plantaris tendon may be related to Achilles tendonitis. Surgical and Radiologic Anatomy. 2017 Jan 1;39(1):69–75.
35. Kurtys K, Gonera B, Olewnik, Karauda P, Tubbs RS, Polguj M. Is the plantaris muscle the most undefined human skeletal muscle? Anat Sci Int. 2021 Jun 1;96(3):471–7.
36. Van Sterkenburg MN, Kerkhoffs GMMJ, Kleipool RP, Niek Van Dijk C. The plantaris tendon and a potential role in mid-portion Achilles tendinopathy: An observational anatomical study. J Anat. 2011 Mar;218(3):336–41.
37. Harris CA, Peduto AJ. Achilles tendon imaging. Vol. 50, Australasian Radiology. 2006. p. 513–25.
38. Serra L V. Sistema Aquileo Calcáneo Plantar. Biomecánica. 2011;19(1):35–43.
39. Monteagudo de la Rosa M. roturas agudas del tendón Aquiles. Revista del Pie y Tobillo. 2004;18(2):110–27.
40. Barcina García E, Lorente Ramos R, Díez Uriel E, Herraiz Garvin J, De Dios Alvarez R, Azpeitia Armán J. Diagnóstico por imagen del tendón de Aquiles. Anatomía y espectro patológico Objetivos Docentes. Sociedad Española de Radiología Médica.
41. Lipman K, Wang C, Ting K, Soo C, Zheng Z. Tendinopathy: Injury, repair, and current exploration. Vol. 12, Drug Design, Development and Therapy. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 591–603.
42. Holmes GB, Lin J. Etiologic Factors Associated with Symptomatic Achilles Tendinopathy. Foot Ankle Int. 2006;27:952–6.
43. Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, Kirwan PD, Galatz LM, Abrams GD, *et al.* Tendinopathy. Nat Rev Dis Primers. 2021 Dec 1;7(1).
44. Fu SC, Rolf C, Cheuk YC, Lui PPY, Chan KM. Deciphering the pathogenesis of tendinopathy: A three-stages process. Vol. 2, Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy and Technology. 2010.
45. Kaux JF, Forthomme B, Le Goff C, Crielaard JM, Croisier JL. Current opinions on tendinopathy. Vol. 10, ©Journal of Sports Science and Medicine. 2011.
46. Chhajed PN, Plit ML, Hopkins PM, Malouf MA, Glanville AR. Achilles tendon disease in lung transplant recipients: Association with ciprofloxacin. European Respiratory Journal. 2002;19(3):469–71.
47. Mokone GG, Schweltnus MP, Noakes TD, Collins M. The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. Scand J Med Sci Sports. 2006 Feb;16(1):19–26.

48. Raleigh SM, Van Der Merwe L, Ribbans WJ, Smith RKW, Schwellnus MP, Collins M. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: Possible interaction with the COL5A1 gene. *Br J Sports Med.* 2009 Jul;43(7):514–20.
49. Mokone GG, Gajjar M, September A V., Schwellnus MP, Greenberg J, Noakes TD, *et al.* The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with Achilles tendon injuries. *American Journal of Sports Medicine.* 2005 Jul;33(7):1016–21.
50. Wu YT, Wu YT, Huang TC, Su FC, Jou IM, Wu CC. Sequential inflammation model for Achilles tendinopathy by elastin degradation with treadmill exercise. *J Orthop Translat.* 2020 Jul 1;23:113–21.
51. Corps AN, Robinson AHN, Movin T, Costa ML, Hazleman BL, Riley GP. Increased expression of aggrecan and biglycan mRNA in Achilles tendinopathy. *Rheumatology.* 2006 Mar;45(3):291–4.
52. Aicale R, Tarantino D, Maffulli N. Overuse injuries in sport: A comprehensive overview. Vol. 13, *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* BioMed Central Ltd.; 2018.
53. Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, Yinghua Xu, Fazzi UG, Murrell GAC, *et al.* Inflammation is present in early human tendinopathy. *American Journal of Sports Medicine.* 2010 Oct;38(10):2085–91.
54. Murrell GAC. Oxygen free radicals and tendon healing. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007 Sep;16(5 SUPPL.).
55. Schmidt TA, Gastelum NS, Nguyen QT, Schumacher BL, Sah RL. Boundary lubrication of articular cartilage: Role of synovial fluid constituents. *Arthritis Rheum.* 2007 Mar;56(3):882–91.
56. Park SH, Lee HS, Young KW, Seo SG. Treatment of acute achilles tendon rupture. Vol. 12, *CiOS Clinics in Orthopaedic Surgery.* Korean Orthopaedic Association; 2020. p. 1–8.
57. House J, Mooradian A. Evaluation and Management of Shoulder Pain in Primary Care Clinics Key Points. Vol. 103, *Southern Medical Journal* •. 2010.
58. Andres BM, Murrell GAC. Treatment of tendinopathy: What works, what does not, and what is on the horizon. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* Springer New York; 2008. p. 1539–54.
59. Docking SI, Hons B, Ooi CC, Connell D, Docking S. Tendinopathy: Is imaging telling us the entire story? *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy®* Downloaded from www.jospt.org at. 2015.
60. Maffulli N, Longo UG, Kadakia A, Spiezia F. Achilles tendinopathy. Vol. 26, *Foot and Ankle Surgery.* Elsevier Ltd; 2020. p. 240–9.
61. McCrum E. MR Imaging of the Rotator Cuff. Vol. 28, *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2020. p. 165–79.
62. Westacott DJ, Minns JJ, Foguet P. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and ultrasonography in gluteal tendon tears - a systematic review. Vol. 21, *HIP International.* 2011. p. 637–45.

63. McNally EG. The development and clinical applications of musculoskeletal ultrasound. Vol. 40, *Skeletal Radiology*. 2011. p. 1223–31.
64. Washburn N, Onishi K, Wang JHC. Ultrasound elastography and ultrasound tissue characterisation for tendon evaluation. Vol. 15, *Journal of Orthopaedic Translation*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2018. p. 9–20.
65. Van Schie HTM, De Vos RJ, De Jonge S, Bakker EM, Heijboer MP, Verhaar JAN, *et al.* 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.
66. Klauser AS, Miyamoto H, Bellmann-Weiler R, Feuchtner GM, Wick MC, Jaschke WR. Sonoelastography: Musculoskeletal applications. Vol. 272, *Radiology*. Radiological Society of North America Inc.; 2014. p. 622–33.
67. De Zordo T, Chhem R, Smekal V, Feuchtner G, Reindl M, Fink C, *et al.* Real-time sonoelastography: Findings in patients with symptomatic achilles tendons and comparison to healthy volunteers. *Ultraschall in der Medizin*. 2010;31(4):394–400.
68. Silbernagel KG, Thomeé R, Eriksson BI, Karlsson J. Continued sports activity, using a pain-monitoring model, during rehabilitation in patients with achilles tendinopathy: A randomized controlled study. *American Journal of Sports Medicine*. 2007 Jun;35(6):897–906.
69. 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;189(4).
70. Hoksud A, Torgalsen T, Harstad H, Haugen S, Andersen TE, Risberg MA, *et al.* Ultrasound-guided sclerosis of neovessels in patellar tendinopathy: A prospective study of 101 patients. Vol. 40, *American Journal of Sports Medicine*. 2012. p. 542–7.
71. Proximal hamstring tendinopathy: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med*. 2018;79, No 7:389–94.
72. Kakkos GA, Klontzas ME, Koltsakis E, Karantanas AH. Us-guided high-volume injection for achilles tendinopathy. *J Ultrason*. 2021;21(85):e127–33.
73. Filardo G, Di Matteo B, Kon E, Merli G, Marcacci M. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. Vol. 26, *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. Springer Verlag; 2018. p. 1984–99.
74. Rees JD, Wolman RL, Wilson A. Eccentric exercises; why do they work, what are the problems and how can we improve them? Vol. 43, *British Journal of Sports Medicine*. 2009. p. 242–6.
75. Maffulli N, Longo UG. How do eccentric exercises work in tendinopathy? Vol. 47, *Rheumatology*. 2008. p. 1444–5.
76. Petersen W, Welp R, Rosenbaum D. Chronic Achilles tendinopathy: A prospective randomized study comparing the therapeutic effect of eccentric training, the AirHeel brace, and a combination of both. *American Journal of Sports Medicine*. 2007 Oct;35(10):1659–67.

77. Romero-Morales C, Javier Martín-Llantino P, Calvo-Lobo C, Palomo-López P, López-López D, Fernández-Carnero J, *et al.* Ultrasonography effectiveness of the vibration vs cryotherapy added to an eccentric exercise protocol in patients with chronic mid-portion Achilles tendinopathy: A randomised clinical trial. *Int Wound J.* 2019 Apr 1;16(2):542–9.
78. Giombini A, Di Cesare A, Casciello G, Sorrenti D, Dragoni S, Gabriele P. Hyperthermia at 434 MHz in the Treatment of Overuse Sport Tendinopathies: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Int J Sports Med.* 2002;23:207–11.
79. Liao C De, Xie GM, Tsao JY, Chen HC, Liou TH. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for knee tendinopathies and other soft tissue disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018 Aug 2;19(1).
80. Maffulli N, Longo UG, Denaro V. Novel approaches for the management of tendinopathy. Vol. 92, *Journal of Bone and Joint Surgery. Journal of Bone and Joint Surgery Inc.*; 2010. p. 2604–13.
81. Samy AM. Intra-operative ultrasound: does it improve the results of percutaneous repair of acute Achilles tendon rupture? *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.* 2022 Oct 1;48(5):4061–8.
82. Maquirriain J. Surgical treatment of chronic achilles tendinopathy: Long-term results of the endoscopic technique. *Journal of Foot and Ankle Surgery.* 2013 Jul;52(4):451–5.
83. Landesa-Piñeiro L, Leirós-Rodríguez R. Physiotherapy treatment of lateral epicondylitis: A systematic review. Vol. 35, *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation.* IOS Press BV; 2022. p. 463–77.
84. Muaidi QI. Rehabilitation of patellar tendinopathy. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020;20(4):535–40.
85. Bazzocchi A, Pelotti P, Serraino S, Battaglia M, Bettelli G, Fusaro I, *et al.* Ultrasound imaging-guided percutaneous treatment of rotator cuff calcific tendinitis: Success in short-term outcome. *British Journal of Radiology.* 2016;89(1057).
86. Riley GP, Harrall RL, Constant CR, Cawston TE, Hazleman BL. Prevalence and possible pathological significance of calcium phosphate salt accumulation in tendon matrix degeneration. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(2):109–15.
87. Kim MS, Kim IW, Lee S, Shin SJ. Diagnosis and treatment of calcific tendinitis of the shoulder. *Clin Shoulder Elb.* 2020 Dec 1;23(4):210–6.
88. Harvie P, Pollard TCB, Carr AJ. Calcific tendinitis: Natural history and association with endocrine disorders. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007 Mar;16(2):169–73.
89. Oliva F, Barisani D, Grasso A, Maffulli N. Gene expression analysis in calcific tendinopathy of the rotator cuff. *Eur Cell Mater.* 2011;21:548–57.
90. Oliva F, Via AG, Maffulli N. Physiopathology of intratendinous calcific deposition. Vol. 10, *BMC Medicine.* 2012.
91. Draghi F, Cocco G, Lomoro P, Bortolotto C, Schiavone C. Non-rotator cuff calcific tendinopathy: ultrasonographic diagnosis and treatment. Vol. 23, *Journal of Ultrasound.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 301–15.

92. Uthoff HK, Sarkar K. Calcifying tendinitis. *Bailliere Clinical Rheumatology*. 1989;3:567–81.
93. Chianca V, Albano D, Messina C, Midiri F, Mauri G, Aliprandi A, *et al.* Rotator cuff calcific tendinopathy: From diagnosis to treatment. Vol. 89, *Acta Biomedica*. Mattioli 1885; 2018. p. 186–96.
94. Hayes C, Conway W. Calcium Hydroxyapatite Deposition Disease. *RadioGraphics*. 1990;10:1031–48.
95. Fernández Blanco M, Seijo Rodríguez R, Afonso Centeno A, Taboada Rodríguez V, Manuel Vieito Fuentes J, Arias González M. Estudio del manguito rotador, guía para el residente. *Objetivos Docentes*. Sociedad Española de Radiología Médica.
96. Uthoff HK. Calcifying Tendinitis, an Active Cell-Mediated Calcification. Vol. 366, *Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol.* Springer-Verlag; 1975.
97. Riley GP, Harrall RL, Constant CR, Cawston TE, Hazleman BL. Prevalence and possible pathological significance of calcium phosphate salt accumulation in tendon matrix degeneration. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(2):109–15.
98. Darrietort-Laffite C, Blanchard F, Le Goff B. Calcific tendonitis of the rotator cuff: From formation to resorption. Vol. 85, *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 687–92.
99. BENJAMIN M, RALPHS JR. Fibrocartilage in tendons and ligaments - an adaptation to compressive load. *J Anat*. 1998 Nov;193(4):481–94.
100. Gohlke F. Early European contributions to rotator cuff repair at the turn of the 20th century. Vol. 20, *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2011. p. 352–7.
101. Burkhead WZ. A history of the rotator cuff before Codman. Vol. 20, *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2011. p. 358–62.
102. Rui YF, Lui PPY, Chan LS, Chan KM, Fu SC, Li G. Does erroneous differentiation of tendon-derived stem cells contribute to the pathogenesis of calcifying tendinopathy? *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(4):606–10.
103. Greis AC, Derrington SM, McAuliffe M. Evaluation and Nonsurgical Management of Rotator Cuff Calcific Tendinopathy. Vol. 46, *Orthopedic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 293–302.
104. ElShewy MT. Calcific tendinitis of the rotator cuff. Vol. 7, *World Journal of Orthopedics*. Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 55–60.
105. Porcellini G, Paladini P, Campi F, Paganelli M. Arthroscopic treatment of calcifying tendinitis of the shoulder: Clinical and ultrasonographic follow-up findings at two to five years. *J Shoulder Elbow Surg*. 2004;13(5):503–8.
106. Louwerens JKG, Sierevelt IN, van Noort A, van den Bekerom MPJ. Evidence for minimally invasive therapies in the management of chronic calcific tendinopathy of the rotator cuff: A systematic review and meta-analysis. Vol. 23, *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. Mosby Inc.; 2014. p. 1240–9.

107. Le Goff B, Berthelot JM, Guillot P, Glémarec J, Maugars Y. Assessment of calcific tendonitis of rotator cuff by ultrasonography: Comparison between symptomatic and asymptomatic shoulders. *Joint Bone Spine*. 2010 May;77(3):258–63.
108. Porcellini G, Paladini P, Campi F, Pegreff F. Osteolytic lesion of greater tuberosity in calcific tendinitis of the shoulder. *J Shoulder Elbow Surg*. 2009 Mar;18(2):210–5.
109. Merolla G, Bhat MG, Paladini P, Porcellini G. Complications of calcific tendinitis of the shoulder: a concise review. Vol. 16, *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2015. p. 175–83.
110. Cahir J, Saifuddin A. Calcific tendonitis of pectoralis major: CT and MRI findings. *Skeletal Radiol*. 2005 Apr;34(4):234–8.
111. Catapano M, Robinson DM, Schowalter S, McInnis KC. Clinical evaluation and management of calcific tendinopathy: An evidence-based review. Vol. 122, *Journal of Osteopathic Medicine*. Walter de Gruyter GmbH; 2022. p. 141–51.
112. García A, Rosales L, Verdugo P. Tendinopatía cálcica: Etiopatogenia y evaluación por imágenes. *Rev Chil Radiol*. 2020;2:52–61.
113. Merolla G, Singh S, Paladini P, Porcellini G. Calcific tendinitis of the rotator cuff: state of the art in diagnosis and treatment. Vol. 17, *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2016. p. 7–14.
114. Ricci V, Mezian K, Chang KV, Özçakar L. Clinical/Sonographic Assessment and Management of Calcific Tendinopathy of the Shoulder: A Narrative Review. Vol. 12, *Diagnostics*. MDPI; 2022.
115. Chiou HJ, Chou YH, Wu JJ, Hsu CC, Huang DY, Chang CY. Evaluation of calcific tendonitis of the rotator cuff: Role of color Doppler ultrasonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2002;21(3):289–95.
116. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YCN. Susceptibility-weighted imaging: Technical aspects and clinical applications, part 1. Vol. 30, *American Journal of Neuroradiology*. 2009. p. 19–30.
117. Nörenberg D, Ebersberger HU, Walter T, Ockert B, Knobloch G, Diederichs G, *et al*. Diagnosis of calcific tendonitis of the rotator cuff by using susceptibility-weighted MR imaging. *Radiology*. 2016 Feb 1;278(2):475–84.
118. Cho NS, Lee BG, Rhee YG. Radiologic course of the calcific deposits in calcific tendinitis of the shoulder: Does the initial radiologic aspect affect the final results? *J Shoulder Elbow Surg*. 2010 Mar;19(2):267–72.
119. Sánchez Lite I, Toribio Calvo B, Osorio Aira S, Romera de Blas C, Andrés García N. Treatment of calcific tendinopathy of the rotator cuff with ultrasound-guided puncture and aspiration. *Radiologia*. 2021;
120. Ogon P, Suedkamp NP, Jaeger M, Izadpanah K, Koestler W, Maier D. Prognostic factors in nonoperative therapy for chronic symptomatic calcific tendinitis of the shoulder. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):2978–84.

121. Leduc BE, Caya J, Tremblay S, Bureau NJ, Dumont M. Treatment of Calcifying Tendinitis of the Shoulder by Acetic Acid Iontophoresis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. 2003;
122. Ogden John A., Alvarez Richard G., Levitt Richard, Marlow Marie. Shock Wave Therapy (Orthotripsy®) in Musculoskeletal Disorders. Clin Orthop Relat Res. 2001;387:22–40.
123. Mouzopoulos G, Stamatakis M, Mouzopoulos D, Tzurbakis M. Extracorporeal shock wave treatment for shoulder calcific tendonitis: A systematic review. Vol. 36, Skeletal Radiology. 2007. p. 803–11.
124. Rebuzzi E, Coletti N, Schiavetti S, Giusto F. Arthroscopy surgery versus shock wave therapy for chronic calcifying tendinitis of the shoulder. Journal of Orthopaedics and Traumatology. 2008;9(4):179–85.
125. Kim YS, Lee HJ, Kim YV, Kong CG. Which method is more effective in treatment of calcific tendinitis in the shoulder? Prospective randomized comparison between ultrasound-guided needling and extracorporeal shock wave therapy. J Shoulder Elbow Surg. 2014 Nov 1;23(11):1640–6.
126. Chou WY, Wang CJ, Wu KT, Yang YJ, Ko JY, Siu KK, *et al.* Prognostic factors for the outcome of extracorporeal shockwave therapy for calcific tendinitis of the shoulder. Bone Joint J. 2017;(12):99–1643.
127. de Witte PB, Kolk A, Overes F, Nelissen RGHH, Reijnen M. Rotator Cuff Calcific Tendinitis: Ultrasound-Guided Needling and Lavage Versus Subacromial Corticosteroids: Five-Year Outcomes of a Randomized Controlled Trial. American Journal of Sports Medicine. 2017 Dec 1;45(14):3305–14.
128. Arirachakaran A, Boonard M, Yamaphai S, Prommahachai A, Kesprayura S, Kongtharvonskul J. Extracorporeal shock wave therapy, ultrasound-guided percutaneous lavage, corticosteroid injection and combined treatment for the treatment of rotator cuff calcific tendinopathy: a network meta-analysis of RCTs. European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology. 2017 Apr 1;27(3):381–90.
129. Sconfienza LM, Randelli F, Sdao S, Sardanelli F, Randelli P. Septic bursitis after ultrasound-guided percutaneous treatment of rotator cuff calcific tendinopathy. PM and R. 2014;6(8):746–8.
130. Klontzas ME, Vassalou EE, Karantanas AH. Calcific tendinopathy of the shoulder with intraosseous extension: outcomes of ultrasound-guided percutaneous irrigation. Skeletal Radiol. 2017 Feb 1;46(2):201–8.
131. Sconfienza LM, Bandirali M, Serafini G, Lacelli F, Aliprandi A, Di Leo G, *et al.* Rotator cuff calcific tendinitis: Does warm saline solution improve the short-term outcome of double-needle US-guided treatment? Radiology. 2012;262(2):560–6.
132. SIMPSON M, PIZZARI T, COOK T, WILDMAN S, LEWIS J. Effectiveness of non-surgical interventions for rotator cuff calcific tendinopathy: A systematic review. Vol. 52, Journal of Rehabilitation Medicine. Foundation for Rehabilitation Information; 2020.
133. Orlandi D, Mauri G, Lacelli F, Corazza A, Messina C, Silvestri E, *et al.* Rotator cuff calcific tendinopathy: Randomized comparison of US-guided percutaneous treatments by using one or two needles. Radiology. 2017 Nov 1;285(2):518–27.

134. Sansone V, Maiorano E, Galluzzo A, Pascale V. Calcific tendinopathy of the shoulder: Clinical perspectives into the mechanisms, pathogenesis, and treatment. Vol. 10, Orthopedic Research and Reviews. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 63–72.
135. Hurt G, Baker CL. Calcific tendinitis of the shoulder. Vol. 34, Orthopedic Clinics of North America. W.B. Saunders; 2003. p. 567–75.
136. Pang L, Li T, Li Y, Cao Y, Li J, Zhu J, *et al.* Combined arthroscopic rotator cuff repair leads to better clinical outcomes than isolated removal of calcific deposits for shoulder calcific tendinitis: A 2- to 5-year follow-up study. *Front Surg.* 2022 Aug 17;9.
137. Cho CH, Bae KC, Kim BS, Kim HJ, Kim DH. Recovery pattern after arthroscopic treatment for calcific tendinitis of the shoulder. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research.* 2020 Jun 1;106(4):687–91.
138. Fields LK, Muxlow CJ, Caldwell PE. Arthroscopic treatment of subscapularis calcific tendonitis. *Arthrosc Tech.* 2014;3(5):e571–3.
139. Mihelic R, Pecina M, Jelic M, Zoricic S, Kusec V, Simic P, *et al.* Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) promotes tendon graft integration in anterior cruciate ligament reconstruction in sheep. *American Journal of Sports Medicine.* 2004 Oct;32(7):1619–25.
140. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *American Journal of Sports Medicine.* 2007 Feb;35(2):245–51.
141. Branford OA, Klass BR, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The growth factors involved in flexor tendon repair and adhesion formation. Vol. 39, *Journal of Hand Surgery: European Volume.* 2014. p. 60–70.
142. Dragoo JL, Braun HJ, Durham JL, Ridley BA, Odegaard JI, Luong R, *et al.* Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. *American Journal of Sports Medicine.* 2012 Jun;40(6):1274–81.
143. Masiello F, Pati I, Veropalumbo E, Pupella S, Cruciani M, De Angelis V. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma for tendinopathies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2023;21:119–36.
144. Mazzocca AD, McCarthy MBR, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, *et al.* Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *Journal of Bone and Joint Surgery.* 2012 Feb 15;94(4):308–16.
145. Gula G, Ketenci A. Treatment of calcific tendinitis of the rotator cuff with platelet-rich plasma injection: A case report. *Agri.* 2019 Apr 1;31(2):107–10.
146. Oudelaar BW, Huis In 't Veld R, Ooms EM, Schepers-Bok R, Nelissen RGHH, Vochteloo AJH. Efficacy of Adjuvant Application of Platelet-Rich Plasma After Needle Aspiration of Calcific Deposits for the Treatment of Rotator Cuff Calcific Tendinitis: A Double-Blinded, Randomized Controlled Trial With 2-Year Follow-up. *American Journal of Sports Medicine.* 2021 Mar 1;49(4):873–82.
147. Teo GSL, Ankrum JA, Martinelli R, Boetto SE, Simms K, Sciuto TE, *et al.* Mesenchymal stem cells transmigrate between and directly through tumor necrosis factor- α -activated

- endothelial cells via both leukocyte-like and novel mechanisms. *Stem Cells*. 2012 Nov;30(11):2472–86.
148. Deans RJ, Moseley AB. Mesenchymal stem cells: Biology and potential clinical uses. *Exp Hematol*. 2000;28:875–84.
 149. Gneccchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. Vol. 103, *Circulation Research*. 2008. p. 1204–19.
 150. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, *et al*. A Perivascular Origin for Mesenchymal Stem Cells in Multiple Human Organs. *Cell Stem Cell*. 2008 Sep 11;3(3):301–13.
 151. Noël D, Djouad F, Bouffi C, Mrugala D, Jorgensen C. Multipotent mesenchymal stromal cells and immune tolerance. Vol. 48, *Leukemia and Lymphoma*. 2007. p. 1283–9.
 152. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, *et al*. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. Vol. 58, *J. Electrochem. Soc. Academic Press*; 1999.
 153. Ghittoni R, Patrussi L, Pirozzi K, Pellegrini M, Lazzerini PE, Capecchi PL, *et al*. Simvastatin inhibits T-cell activation by selectively impairing the function of Ras superfamily GTPases. *The FASEB Journal*. 2005 Apr;19(6):1–24.
 154. Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. Vol. 12, *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2014.
 155. Beer L, Mildner M, Ankersmit HJ. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: When regulatory affairs meet basic science. Vol. 5, *Annals of Translational Medicine*. AME Publishing Company; 2017.
 156. Silva AM, Teixeira JH, Almeida MI, Gonçalves RM, Barbosa MA, Santos SG. Extracellular Vesicles: Immunomodulatory messengers in the context of tissue repair/regeneration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017 Feb 15;98:86–95.
 157. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: Toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. Vol. 18, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2017.
 158. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. Vol. 98, *Journal of Cellular Biochemistry*. 2006. p. 1076–84.
 159. Zanolini L, Angioni R, Calì B, Soldani C, Ploia C, Moalli F, *et al*. Mouse mesenchymal stem cells inhibit high endothelial cell activation and lymphocyte homing to lymph nodes by releasing TIMP-1. *Leukemia*. 2016 May 1;30(5):1143–54.
 160. Saether EE, Chamberlain CS, Leiferman EM, Kondratko-Mitnacht JR, Li WJ, Brickson SL, *et al*. Enhanced Medial Collateral Ligament Healing Using Mesenchymal Stem Cells: Dosage Effects on Cellular Response and Cytokine Profile. *Stem Cell Rev Rep*. 2014 Feb 1;10(1):86–96.
 161. Chamberlain CS, Saether EE, Aktas E, Vanderby R. Mesenchymal Stem Cell Therapy on Tendon/Ligament Healing HHS Public Access. Vol. 2, *J Cytokine Biol*. 2017.

162. Xu Y, Zhang WX, Wang LN, Ming YQ, Li YL, Ni GX. Stem cell therapies in tendon-bone healing. *World J Stem Cells*. 2021;13(7):753–75.
163. Røslund GV, Svendsen A, Torsvik A, Sobala E, McCormack E, Immervoll H, *et al*. Long-term cultures of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation. *Cancer Res*. 2009 Jul 1;69(13):5331–9.
164. Osugi M, Katagiri W, Yoshimi R, Inukai T, Hibi H, Ueda M. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Tissue Eng Part A*. 2012 Jul 1;18(13–14):1479–89.
165. Basu J, Ludlow JW. Exosomes for repair, regeneration and rejuvenation. Vol. 16, *Expert Opinion on Biological Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 489–506.
166. Didiot MC, Hall LM, Coles AH, Haraszti RA, Godinho BMDC, Chase K, *et al*. Exosome-mediated delivery of hydrophobically modified siRNA for huntingtin mRNA silencing. *Molecular Therapy*. 2016 Oct 1;24(10):1836–47.
167. Zou J, Yang W, Cui W, Li C, Ma C, Ji X, *et al*. Therapeutic potential and mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes as bioactive materials in tendon–bone healing. Vol. 21, *Journal of Nanobiotechnology*. BioMed Central Ltd; 2023.
168. Xu Y, Zhang WX, Wang LN, Ming YQ, Li YL, Ni GX. Stem cell therapies in tendon-bone healing. *World J Stem Cells*. 2021;13(7):753–75.
169. Malekpour K, Hazrati A, Zahar M, Markov A, Zekiy AO, Navashenaq JG, *et al*. The Potential Use of Mesenchymal Stem Cells and Their Derived Exosomes for Orthopedic Diseases Treatment. Vol. 18, *Stem Cell Reviews and Reports*. Springer; 2022. p. 933–51.
170. Rhatomy S, Prasetyo TE, Setyawan R, Soekarno NR, Romaniyanto FNU, Sedjati AP, *et al*. Prospect of stem cells conditioned medium (secretome) in ligament and tendon healing: A systematic review. Vol. 9, *Stem Cells Translational Medicine*. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 895–902.
171. Chen Q, Liang Q, Zhuang W, Zhou J, Zhang B, Xu P, *et al*. Tenocyte proliferation and migration promoted by rat bone marrow mesenchymal stem cell-derived conditioned medium. *Biotechnol Lett*. 2018 Jan 1;40(1):215–24.
172. Wang Y, He G, Guo Y, Tang H, Shi Y, Bian X, *et al*. Exosomes from tendon stem cells promote injury tendon healing through balancing synthesis and degradation of the tendon extracellular matrix. *J Cell Mol Med*. 2019 Aug 1;23(8):5475–85.
173. Shen H, Yoneda S, Abu-Amer Y, Guilak F, Gelberman RH. Stem cell-derived extracellular vesicles attenuate the early inflammatory response after tendon injury and repair. *Journal of Orthopaedic Research*. 2020 Jan 1;38(1):117–27.
174. Yuan Z, Yu H, Long H, Dai Y, Shi L, Zhao J, *et al*. Stem Cell Applications and Tenogenic Differentiation Strategies for Tendon Repair. *Stem Cells Int*. 2023 Mar 15;2023:1–15.
175. Nöth U, Rackwitz L, Steinert AF, Tuan RS. Cell delivery therapeutics for musculoskeletal regeneration. Vol. 62, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010. p. 765–83.
176. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. Vol. 100, *Circulation Research*. 2007. p. 1249–60.

177. Uysal AC, Mizuno H. Tendon Regeneration and Repair with Adipose Derived Stem Cells. Vol. 5, Current Stem Cell Research & Therapy. 2010.
178. Gersch RP, Glahn J, Tecce MG, Wilson AJ, Percec I. Platelet rich plasma augments adipose-Derived stem cell growth and differentiation. Aesthet Surg J. 2017 Jun 1;37(6):723–9.
179. Liu H, Zhu S, Zhang C, Lu P, Hu J, Yin Z, *et al.* Crucial transcription factors in tendon development and differentiation: Their potential for tendon regeneration. Vol. 356, Cell and Tissue Research. Springer Verlag; 2014. p. 287–98.
180. Guo J, Chan KM, Zhang JF, Li G. Tendon-derived stem cells undergo spontaneous tenogenic differentiation. Exp Cell Res. 2016 Feb 1;341(1):1–7.