



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Tesi doctoral

**ESTUDI CLÍNIC PROSPECTIU I RANDOMITZAT  
COMPARANT LA INJECCIÓ SUBACROMIAL DE PLASMA  
RIC EN PLAQUETES O BÉ DE BETAMETASONA I  
BUPIVACAÏNA EN LA TENDINOSI DEL MANEGOT  
ROTADOR DE L'ESPATLLA**

Doctorand

DANIEL ALEJANDRO PACHA VICENTE

Director

JOAN NARDI VILARDAGA

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

PROGRAMA DE DOCTORAT EN CIRURGIA I CIÈNCIES MORFOLÒGIQUES

2016







## DEDICATÒRIA

A la Mireia per mitja vida.

Al Roger per saber entendre les situacions.

A la Núria pel seu somriure.

A la Jana per la seva bondat.

Al Bernat per la seva alegria.









## AGRAÏMENTS

Al Dr. Manel Llusà, per introduir en mi la inquietud per la recerca.

Als companys de la Facultat, que em van acompanyar en els primers moments.

Als amics d'Anatomia, l'Anna, el Pau, la Maite, la Rosa, amb els quals durant un temps vam conviure més que amb la família.

Als companys de la Residència, en Pablo, en Juan Pedro, en José Miguel i en Carlos, que van ser acompanyament i estímulo per aprendre.

Als metges del Servei de COT de l'Hospital Vall d'Hebron, que m'han transmès la seva professió. Especialment, els que ja no veig a diari com l'Eugeni, l'Antonio, el Guillermo, l'Antonio, el Carlos, el Josechu, l'Indalecio...

Al Dr. Joan Nardi, per creure en mi.

Als companys amb qui he treballat colze amb colze, l'Enric, el Joan, la Montse, el Vicente, el Jordi, la Lledó, el Jordi, el Diego, el César, el Màrius.

Al Màrius. Inspirador i instigador.

Als residents de COT sempre amb bon ànim i estimulo d'aprenentatge mutu.

Al personal del laboratori del Banc de Sang i Teixits, per la seva inestimable ajuda en aquest treball.

Al servei de Radiologia del l'Hospital Vall d'Hebron i especialment al Dr. Rivas, per la seva bona disposició i implicació.

Al Servei de Rehabilitació de l'Hospital Vall d'Hebron, i especialment a la Dra. Crespo, ja que sense ella el treball no hagués estat possible.







## 1 INDEX

1	INDEX	13
2	RESUM	17
3	INTRODUCCIÓ	21
3.1	Tendinosi del manegot rotador	22
3.1.1	Anatomia	22
3.1.1.1	Manegot rotador i espai subacromial	22
3.1.1.2	Articulació glenohumeral	27
3.1.2	Epidemiologia	28
3.1.3	Fisiopatologia	29
3.1.4	Història natural de la malaltia	32
3.1.5	Simptomatologia	33
3.1.6	Tractaments	34
3.2	Plasma ric en plaquetes	36
3.2.1	Composició	36
3.2.2	Funcions i efectes <i>in vitro</i>	40
3.2.3	Funcions i efectes <i>in vivo</i>	42
4	HIPÒTESI I OBJECTIUS	51
4.1	Hipòtesi	54
4.2	Objectius	55
5	MATERIAL I MÈTODE	59
5.1	Pacients	61
5.2	Tractaments	63
5.3	Mesura del dolor	66

5.4	Mesura de la qualitat de vida	67
5.5	Mesura de la funcionalitat	68
5.6	Mètodes estadístics	70
6	RESULTATS	75
6.1	PRP	76
6.2	Dades basals	78
6.3	Anàlisi del canvi	86
6.3.1	Dolor	86
6.3.2	Qualitat de vida	88
6.3.3	DASH	92
6.3.4	Constant	95
6.3.4.1	Subgrups per dominància	99
6.3.4.2	Subgrups per gènere	105
7	DISCUSSIÓ	115
8	CONCLUSIONS	127
9	BIBLIOGRAFIA	131
10	ANNEXOS	149
10.1	Acceptació del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona	149
10.2	Acceptació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris	150
10.3	Full d'informació de pacients i consentiment informat	154
10.4	Fitxa tècnica Celestone cronodose i bupivacaina 0,25%	157
10.5	Full d'instruccions i qüestionari SF-12	161
10.6	Qüestionari constant	170
10.7	Full d'instruccions i qüestionari DASH	171







## 2 RESUM

La tendinitis crònica o tendinosi del manegot rotador és una patologia molt prevalent en la població activa. Es produeix per una alteració en els processos de cicatrització en el context de sobreús, desús o degeneració relacionada amb l'edat.

El plasma ric en plaquetes (PRP) és un ultraconcentrat de sang perifèrica amb alt contingut en factors de creixement. Tal com demostren diversos estudis, afavoreix la cicatrització dels teixits. S'ha emprat per tractar tendinitis cròniques en diverses localitzacions: epicondilitis, tendinitis rotuliana, tendinitis aquília... La tendinosi del manegot rotador també podria ser tractada amb PRP.

El present estudi clínic, prospectiu, randomitzat i a doble cec, compara l'efecte terapèutic de dos tractaments en un grup de 64 pacients amb síndrome subacromial d'espatlla a causa de tendinitis crònica sense ruptura de tendons del manegot rotador. Un subgrup de 32 pacients rep el tractament habitual amb una única infiltració subacromial de betametasona acetat i bupivacaïna guiada per ecografia. L'altre subgrup rep, amb la mateixa metodologia, el nou tractament de PRP autòleg. Es fan mesures de funcionalitat amb els test de Constant i DASH, de dolor amb l'escala EVA, i de qualitat de vida amb el test SF-12. Tots, abans del tractament i durant un període de seguiment de 32 setmanes. Les dades es tracten estadísticament per poder comparar els dos subgrups tant a l'inici com al final del seguiment. En els dos subgrups es registren millores estadísticament significatives, pel que fa a funcionalitat, dolor i qualitat de vida, comparant la situació inicial amb la del final del seguiment. No es troben diferències de funcionalitat, de dolor ni de qualitat de vida, comparant els subgrups entre ells al

final del seguiment. Futurs treballs han de seguir avaluant el tractament amb PRP per a la patologia de l'espatlla. Protocols d'injecció múltiple o intratendinosa podrien tenir una efectivitat diferent. També ha de ser objecte d'estudi el cost-benefici del PRP per determinar amb més precisió la utilitat real d'aquest tractament i la seva implantació en les guies de pràctica clínica habitual.





### 3 INTRODUCCIÓ

El 1834 es va documentar per primera vegada una lesió del manegot rotador de l'espatlla. Però no va ser fins el 1934 quan Codman va publicar el primer text monogràfic sobre la patologia dels tendons de l'espatlla (1).

A l'actualitat, la patologia crònica del manegot del rotador, o tendinosi, afecta un ampli nombre de persones; fins al 50% de la població general per sobre de 60 anys (2).

Diferents factors etiopatogènics poden desenvolupar la tendinosi del manegot rotador. Factors anatòmics, disfuncions biomecàniques, sobreús, alteracions vasculars o degeneració histològica relacionada amb l'edat tenen un paper en la instauració de la tendinosi (2,3). La patologia crònica del manegot rotador comença com un procés inflamatori agut. Ara bé, en fases avançades no es detecta procés inflamatori reparatiu en els estudis histològics. (4). El plasma ric en plaquetes (PRP) pot promoure la reparació i regeneració del teixit tendinós (4) en aquestes fases.

### 3.1 Tendinosi del manegot rotador

S'entén per tendinosi del manegot rotador de l'espatlla el procés patològic en què els tendons dels músculs rotadors de l'espatlla es deterioren estructuralment i funcionalment de forma progressiva. Provoca simptomatologia dolorosa, limitacions funcionals i disminució de la qualitat de vida de les persones. Coneixem els canvis anatomopatològics que es produeixen. Diversos canvis fisiopatològics hi poden estar implicats. Diferents tractaments poden ser aplicats amb èxit. Tot i així, hi ha situacions en què no aconseguim canviar la història natural de la malaltia.

#### 3.1.1 Anatomia

És imprescindible l'estudi anatòmic per poder entendre la fisiopatologia de la tendinosi del manegot rotador. Tant l'anatomia macroscòpica com la microscòpica s'alteren en el procés patològic. Tenen especial importància els elements anatòmics dels propis tendons del manegot rotador així com de l'arc acromial i l'espai subacromial. També tenen interès les estructures de l'articulació glenohumeral. El manegot rotador en forma part tant estructural com funcional.

##### 3.1.1.1 Manegot rotador i espai subacromial

El manegot rotador de l'espatlla el componen els músculs i tendons supraespinòs, infraespinòs, rodó menor i subescapular. Son músculs que s'originen a l'escàpula i s'insereixen a la metàfisi proximal de l'húmer. Les fibres musculars s'originen

directament a l'escàpula, mentre la inserció la realitzen en l'húmer mitjançant un tendó en forma de làmina (5).

El múscul subescapular té l'origen en la fosa anterior de l'escàpula i s'insereix al troquin o prominència menor de l'húmer. La seva funció és la rotació interna de l'espatlla. Està innervat per una branca terminal del fascicle posterior del plexe braquial amb fibres nervioses que provenen de l'arrel C7.

El múscul supraespinós s'origina a la fossa supraespinosa de l'escàpula i s'inserta al tròquiter o prominència major de l'húmer. La seva inserció és la més anterior en el tròquiter, adjacent al solc bicipital. És innervat pel nervi supraescapular, branca del tronc superior del plexe braquial, amb fibres de C5 i C6. La seva funció és la de realitzar abducció i rotació externa de l'espatlla.

El múscul infraespinós s'origina a la fossa infraespinosa de l'escàpula. S'inserta al tròquiter just posterior a la inserció del supraespinós. El múscul rodó menor s'origina a la vora lateral de l'escàpula i s'inserta al tròquiter, de forma justament posterior a la inserció de l'infraespinós. Ambdós músculs estan innervats pel nervi supraescapular i tenen una funció de rotació externa de l'espatlla.

En el tròquiter els tendons es disposen un al costat de l'altre sense que es distingeixi separació entre ells. A la interfase entre el tendó i l'os, anomenada entesi, es poden distingir 4 zones amb diferent composició de la matriu extracel·lular. La primera es tracta de teixit tendinós ric en col·lagen tipus I. La segona i tercera zones transicionals tenen una estructura i composició de fibrocartílag amb col·lagen tipus II i una mineralització progressiva. Finalment hi ha l'os, amb col·lagen I i gran mineralització (6). És en aquesta zona on comença la tendinosi. Microscòpicament les fibres tendinoses es disposen en 5 capes (7). Cada una de les capes té les fibres de col·lagen orientades en direccions diferents. Aquest entrecreuament genera major resistència a les forces de tracció



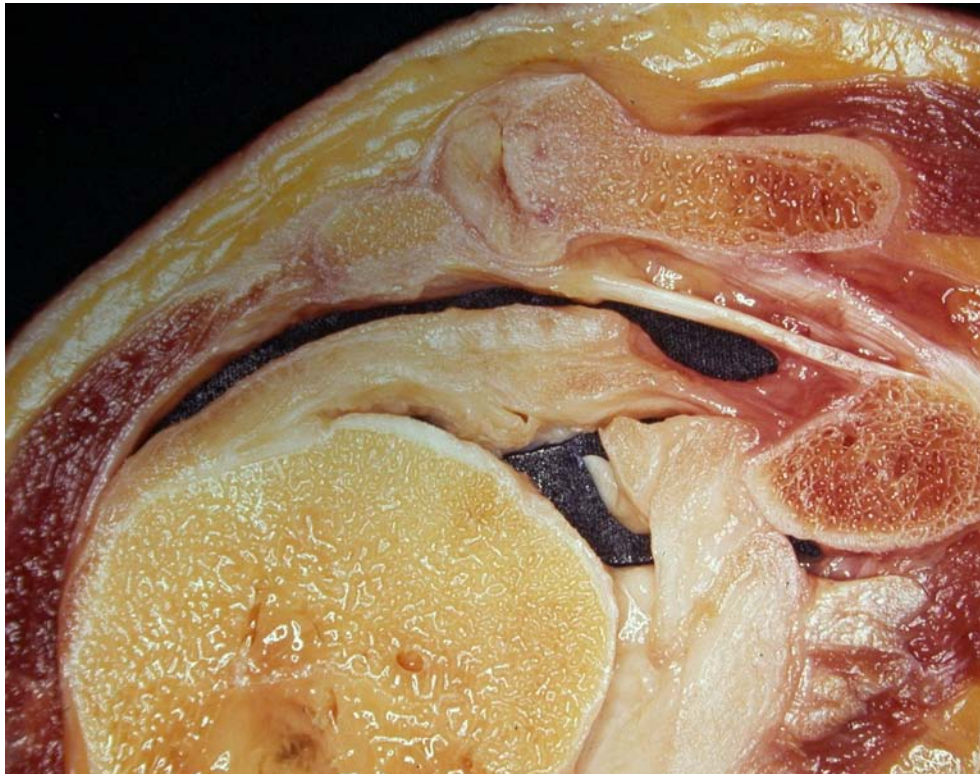
que suporta l'entesi. La zona d'inserció dels tendons rotadors sobre el tròquiter rep el nom de petjada, o *footprint* a la bibliografia anglesa. La inserció del subescapular mesura 40x20 mm, el supraespinòs 23x16 mm, l'infraespinòs 29x19 mm i el rodó menor 29x21 mm (8).

El manegot rotador es troba ubicat en l'anomenat espai subacromial, espai delimitat per l'arc coracoacromial i l'articulació de l'espatlla. Les apòfisis òssies de l'escàpula, acròmion i coracoide, juntament amb el lligament que les uneix, formen un autèntic arc de volta (9).

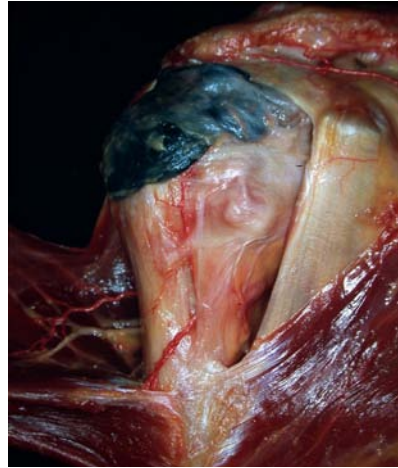


Els tendons del manegot rotador cobreixen la càpsula articular de l'espatlla. Per la cara anterior hi ha el subescapular i la resta de tendons cobreixen la càpsula superior i posterior. Al mig se situa l'interval rotador. Es tracta d'un espai de

càpsula i lligaments no cobert per tendons entre les dues prominències de l'húmer. És per on surt de l'articulació de l'espatlla el tendó de la porció llarga del bíceps.



Els tendons del manegot rotador estan recoberts per la bursa subacromial, una bossa sinovial amb una làmina de fluid que permet el lliscament sense fregament. Forma una interfase de moviment entre els tendons i l'acròmion.



Diferents formes de l'acròmion s'han relacionat amb patologia dels tendons. Així, com més corbat és l'extrem anterolateral de l'acròmion, en sentit inferior, més incidència hi ha de tendinosi. Es diferencien 3 tipus d'acròmion en funció de la seva curvatura segons la descripció de Bigliani (10).



Altres alteracions anatòmiques també poden causar patologia dels tendons. Els defectes de fusió de l'acròmion, anomenats «os acromial», també poden ser causa

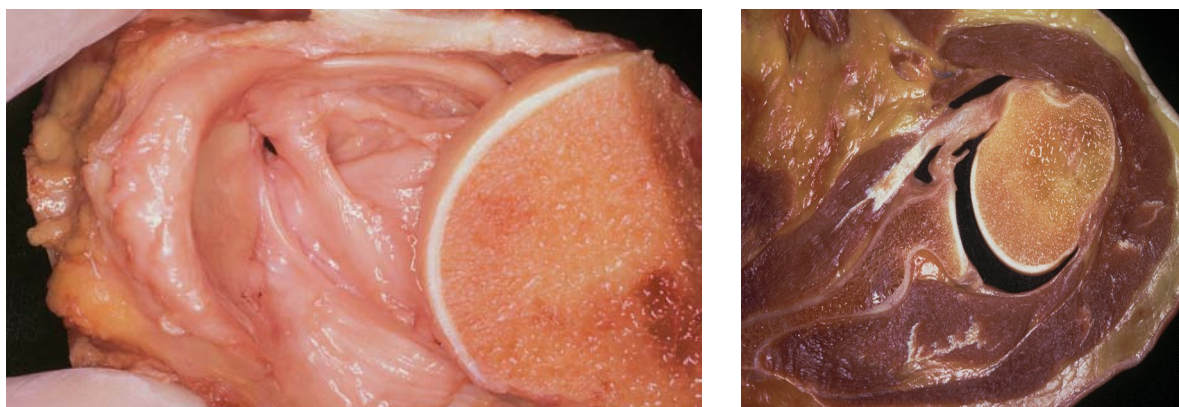
de pinçament extern i fregament perjudicial, especialment els defectes de fusió més proximals, els anomenats «metacromion» i «mesoacromion» (11). La calcificació del lligament coracoacromial o osteòfits acromioclaviculars inferiors també poden disminuir l'espai subacromial generant pinçament dels tendons del manegot.

### 3.1.1.2 Articulació glenohumeral

El conjunt del manegot rotador actua sobre l'espatlla, proporciona moviment i estabilitat a l'articulació. Existeix una relació entre els elements anatòmics del manegot i l'articulació, de tal forma que es produeix una influència recíproca en els seus respectius processos patològics.

L'articulació de l'espatlla és una enartrosi o articulació esfèrica. Presenta moviments amplis en els tres eixos de l'espai. L'espatlla presenta un fi equilibri entre mobilitat i estabilitat per la posició i forma dels extrems ossis que la conformen. Els elements d'estabilitat els componen: la retroversió humeral; el labrum, que rodeja tota la glena, incrementant la seva superfície i profunditat; el mecanisme d'adhesió-cohesió, que genera el fluid articular junt amb la càpsula que s'adapta al contorn ossi; i els lligaments –el coracohumeral i els tres glenohumerals– que limiten els moviments de abducció i rotació (12). Els lligaments coracohumeral i glenohumeral superior, que se situen en l'interval rotador, mantenen l'estabilitat articular mentre es manté en adducció amb el braç al costat del cos. El lligament glenohumeral mig, a la cara anterior de l'articulació, limita la rotació externa. El lligament glenohumeral inferior, ubicat a la zona de l'aixella, limita l'abducció i les rotacions en aquesta posició. Finalment, el manegot rotador és un element estabilitzador dinàmic. Limita rotacions i

desplaçaments articulars i genera coaptació activa de les superfícies articulars (12).



### 3.1.2 Epidemiologia

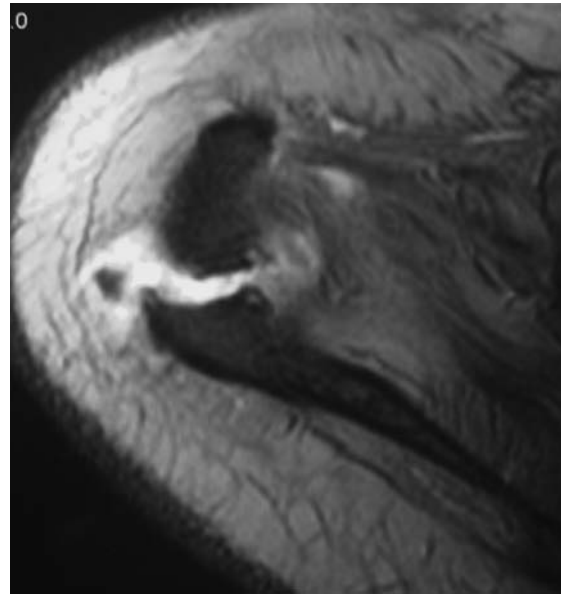
L'espatlla és la tercera localització més habitual de patologia musculoesquelètica (16%) després de la columna (23%) i el genoll (19%) (13)

La tendinosi del manegot rotador, amb una incidència anual de 87/100.000 persones (14), és la primera causa de dolor d'espatlla i una de les primeres causes de discapacitat i baixa laboral (15). Més freqüent en dones i en classes socioeconòmiques baixes (14), es tracta d'un problema de salut comú que incrementa la seva incidència a mesura que incrementa l'edat de la població. Afecta més del 50% de les persones per sobre de 60 anys(2). Més de la meitat dels pacients presenten dolor recurrent o persistent al llarg del temps(16). Les lesions també es tornen més greus. En menors de 40 anys apareixen ruptures parcials del manegot en el 4% dels pacients. Per sobre dels 60 anys, el 26% presenten ruptures parcials i el 28% completes en la ressonància magnètica nuclear (12).

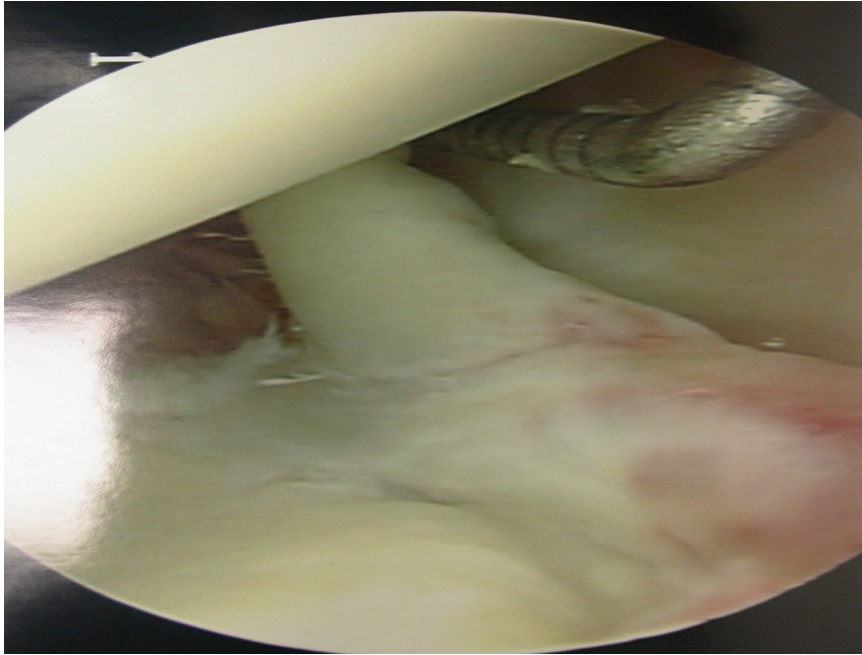
### 3.1.3 Fisiopatologia

La fisiopatologia de la tendinosi del manegot no és completament coneguda. Existeixen diverses teories que han estat investigades al llarg del temps. Codman va proposar el 1934 un mecanisme de degeneració intrínseca (1). La teoria extrínseca, en què el manegot pateix desgast per fregament amb elements externs, va ser proposada per Neer el 1972 (17) i va introduir el concepte «impingement», que es pot traduir com a pinçament.

La teoria traumàtica se sustenta en canvis morfològics i biomecànics que condicionen lesions progressives per fregament amb prominències òssies i microtraumatisme repetit. Es parla de pinçament extern quan es produeix un fregament dels tendons a l'espai subacromial. L'acròmion, l'os acromial, els osteòfits acromioclaviculars o les calcificacions del lligament coracoacromial actuen com a element dur contra el qual freguen els tendons. Altres alteracions, com fractures o luxacions dels elements anatòmics de l'arc coracoacromial, poden provocar canvis biomecànics que condueixin a una sobrecàrrega funcional de les fibres del manegot rotador i en conseqüència a desestructuració i tendinosi (2). En cas de pinçament extern, el dany estructural en els tendons comença a la capa més externa, sobre la superfície bursal dels tendons (18).



El pinçament intern, en contrapartida, es el procés de lesió dels tendons del manegot que comença al costat articular dels mateixos. Està causat per impacte de l'entesi dels tendons contra el labrum i la glena posterosuperior. Això es deu a una alteració en les estructures estabilitzadores de l'espatlla. En especial, els lligaments glenohumerals que es troben elongats. Això provoca un cert grau d'instabilitat durant els moviments d'abducció i rotació de l'espatlla. Es produeix un desplaçament anterior i inferior anòmal del cap humeral que facilita el xoc o pinçament intern.



L'etiopatogènia de la tendinosi del manegot rotador no és únicament traumàtica, sinó que és multifactorial. Hi intervenen factors ambientals, com el sobreús o el desús. Altres factors vasculars, inflamatoris o degeneratius cobren importància amb l'envelliment de la població (19).

La teoria degenerativa es fonamenta en troballes histològiques que demostren una desestructuració de la substància tendinosa així com disminució de la cel·lularitat amb el pas dels anys o amb el desús(18). La matriu extracel·lular dels tendons que presenten un procés de tendinosi combinen zones amb canvis inflamatoris i d'altres amb canvis degeneratius. Els canvis inflamatoris amb increment de fibroblasts, augment de capil·lars, increment de proteoglicans i edema estan relacionats amb un intent reparatiu del tendó. En les zones on el procés reparatiu no és efectiu, els canvis inflamatoris deixen pas a canvis degeneratius caracteritzats per pèrdua de tenocits, desestructuració de la matriu col·làgena amb fibres més fines i de col·lagen tipus II i III en comptes de I. La



degeneració mixoide i la infiltració grassa són els estadis finals associats a la ruptura del tendó (18). En estadis avançats de degeneració, les capacitats mecàniques del tendó s'alteren i fracassa per mantenir la biomecànica de l'espatlla. L'húmer ascendeix i es produeix pinçament del manegot amb l'acròmion que empitjora la simptomatologia i accelera l'aparició de ruptures del tendó (20).

#### 3.1.4 Història natural de la malaltia

Totes aquestes alteracions patogèniques es combinen. Les activitats de la vida diària provoquen microtraumatismes que, amb el pas dels anys, els tendons no són capaços de reparar per alteració de la microcirculació, disminució de la cel·lularitat i desestructuració de la matriu col·làgena del tendó. Això desencadena una lesió tendinosa gradual que s'inicia com un procés inflamatori agut que a poc a poc es cronifica, i posteriorment apareixen ruptures tendinoses. Inicialment les ruptures poden ser parcials però a poc a poc es converteixen en totals. Finalment, els canvis biomecànics produïts per la ruptura dels tendons condueixen a una artropatia secundària en l'articulació de l'espatlla. La situació clínica final és de dolor continuu, pèrdua de mobilitat i també de força (21).

Aquesta evolució natural, que fins ara coneixíem per observació clínica, recentment ha estat objecte de diversos estudis que la confirmen des del punt de vista fisiopatològic (20). En l'anomenat model continu, el tendó normal és aquell que sense donar simptomatologia és capaç de desenvolupar totes les tasques i té capacitat d'adaptar-se a situacions progressives de més sol·licitació. El desús o l'edat poden conduir a una desregulació de les metal·loproteases i l'aparició de

focus de tendinosi degenerativa en el manegot. Es pot parlar de tendó atrofí, encara asimptomàtic. Tant el tendó normal com l'atròfic es poden veure sotmesos a un sobreús per activitat o entrenament. Aquesta situació desencadena un procés inflamatori reparador normal. Ara be, si es sobrepassen les capacitats fisiològiques d'adaptació del tendó apareixerà patologia per sobreús. L'edema i l'increment de volum poden portar a una situació de pinçament extern i dany progressiu del manegot. D'altra banda, la desregulació del procés reparador portarà a una desestructuració de la matriu extracel·lular i un procés degeneratiu progressiu. Aquesta situació, que ja és simptomàtica i irreversible, és la que conduirà a la ruptura progressiva dels tendons del manegot fins arribar a la ruptura massiva i posteriorment a l'artropatia degenerativa de l'espatlla (20).



### 3.1.5 Simptomatologia

Diferents fases del procés patològic del manegot rotador són asimptomàtiques. Això en fa difícil el diagnòstic i el tractament.

El dolor és el símptoma principal. Es tracta d'un dolor de característiques mecàniques en la zona anterior i superior de l'espatlla (17). Típicament presenta irradiació per tot el braç i en ocasions fins al colze. Pot aparèixer un dolor continu, en repòs i fins i tot nocturn en situacions en què s'associa bursitis subacromial (22). Típicament el dolor provoca una sensació de pèrdua de força i de disminució de la mobilitat en evitar els moviments o els esforços que desencadenen dolor. S'han descrit un conjunt de proves físiques per desencadenar el dolor relacionat amb la patologia del manegot rotador: prova de Jobe, de Hawkins, de Yocum...

Altres símptomes, com la falta de força o la disminució de la mobilitat activa, no associats a dolor, tenen més relació amb les ruptures dels tendons del manegot rotador. La presència de dolor en aquesta situació és variable.

La situació clínica final, on ja està instaurada l'artropatia degenerativa de l'espatlla, és de pseudoparàlisi, amb mobilitat reduïda, falta de força, dolor mecànic i dolor nocturn variable (12).

### 3.1.6 Tractament

Diferents fases del procés patològic del manegot rotador són asimptomàtiques. Això pot fer que els pacients no consultin i per tant no rebin tractament fins estadis molt avançats de la malaltia.

El tractament de les fases inicials de la cascada patològica és conservador. En situacions de manegot rotador atròfic, la rehabilitació hauria de ser el tractament principal. Un programa progressiu de potenciació muscular, aplicació de càrrega als tendons i reeducació funcional hauria de permetre tornar a l'homeòstasi

normal del tendó (4,12,22).

En fases de tendinitis reactiva per sobreús, els antiinflamatoris no esteroïdals i el repòs relatiu constitueixen l'eix central de tractament (20). En els casos en què aquestes mesures no són efectives o amb un component de bursitis important es poden emprar infiltracions subacromials de corticoides i anestèsics locals (23).

L'ús d'aquestes infiltracions és controvertit. La injecció intratendinosa pot accelerar el procés de degeneració tendinosa i alguns estudis no els atribueixen beneficis demostrables (24). Ara bé, diversos treballs troben una millora clínica en aplicar aquest tractament (25). Sembla que els corticoides injectats disminueixen les metal·loproteases i limiten el procés inflamatori local. En els tendons trencats, els corticoides disminueixen la proliferació cel·lular inicial, tot i que al final el procés reparatiu no demostra diferències amb el normal (26). Les metanàlisis que avaluen l'ús d'injeccions de corticoides en defensen l'ús basant-se en un benefici clínic enfront del placebo. Ara bé, el benefici clínic de la injecció de corticoides sembla que és petit i per tant han d'usar-se amb cautela (27,28).

La bursectomia quirúrgica associada o no a acromioplàstia s'ha de reservar per a situacions refractàries als tractaments conservadors i amb una simptomatologia molt invalidant (22,29).

En situacions clíniques on la lesió dels tendons és més greu, amb àrees degeneratives i ruptures parcials o totals, la cirurgia pot ser efectiva. Múltiples estratègies quirúrgiques de reparació del manegot rotador han estat descrites (22). Les lesions irreparables del manegot rotador amb artropatia de l'espatlla instaurada i simptomàtica poden requerir de tractament quirúrgic de substitució articular amb pròtesi invertida d'espatlla (12).

## 3.2 Plasma ric en plaquetes (PRP)

Els últims anys s'han fet avanços en medicina regenerativa i s'ha pogut demostrar que determinades substàncies, denominades en conjunt «factors de creixement», faciliten i afavoreixen la cicatrització dels teixits tous. Les plaquetes de la sang contenen grànuls amb gran contingut en factors de creixement. El Plasma ric en plaquetes no és més que un centrifugat de sang perifèrica amb una concentració de plaquetes molt superior a la de la sang perifèrica (30). Existeix una gran varietat de nomenclatura a la bibliografia (31). També, diferents productes amb processos d'elaboració diferent reben el mateix nom de forma imprecisa (30). Això genera confusió i dificultats a l'hora de comparar estudis i treballs amb PRP.

### 3.2.1 Composició

El PRP és una solució de plasma autòleg amb una concentració de plaquetes superior a la de la sang perifèrica (30). La quantitat de plaquetes en sang perifèrica varia entre 150.000/ $\mu$ l i 300.000/ $\mu$ l. Marx, al 2001, defineix PRP com una suspensió de plasma amb un mínim d'1.000.000/ $\mu$ l de plaquetes. A més de les plaquetes, conté totes les proteïnes de la cascada de la coagulació que conté el plasma de forma natural (30). Les plaquetes contenen grànuls amb una combinació de factors de creixement que, de forma natural, regulen els processos reparatius dels teixits (32). S'han identificat els següents: factor derivat de les plaquetes PDGF-aa, PDGF-bb i PDGF-ab; factor de creixement transformador TGF-b i TGF-b<sub>2</sub>; factor de creixement endotelial vascular VEGF i factor de creixement de cèl·lules endotelials ECGF; factor de creixement Insulin-like IGF;

factor de creixement epitelial EGF i factor de creixement fibroblàstic FGF (33). El PRP, per tant, és un producte amb un alt contingut d'aquests factors de creixement i, a més, manté la proporció natural de cada un d'ells com la de la sang (30). Altres substàncies bioactives també es troben a l'interior de les plaquetes, com són el fibrinogen, la fibronectina, la vitronectina, el factor V i el factor XI de la cascada de la coagulació. Als grànuls plaquetaris hi ha histamina, serotonina, adenosina i calci. També s'hi pot trobar plasminogen, metal·loproteases i endostatines (33). El PRP per definició és autòleg, i per tant no transmet malalties infeccioses. L'elaboració ha de garantir un producte estèril i apirogen. Es requereix un procés de centrifugat o filtrat de la sang perifèrica per obtenir PRP. Diferents kits comercials en permeten l'elaboració. També el centrifugat i separació manual al laboratori són vàlids. El procés manual amb doble centrifugació és el que proporciona concentracions més grans de plaquetes al PRP (34). La primer centrifugació, la més forta, separa els hematies i la majoria de les cèl·lules de la sèrie blanca de la resta del contingut sanguini. La segona centrifugació, més suau, separa les plaquetes del plasma (30,33). S'ha de fer servir un anticoagulant durant el procés de preparació per evitar la lisi de les plaquetes en formar coagul. El més utilitzat és el citrat-dextrosa-A, tot i que també es pot fer servir el citrat-fosfor-dextrosa. Un cop elaborat el PRP, de forma natural o endògena, les plaquetes començaran a alliberar els seus grànuls amb factors de creixement. La trombina que conté el plasma activa les plaquetes. També el col·lagen tipus I, dels teixits on es diposita el PRP, provoca l'alliberament dels factors de creixement. En la primera hora després de l'activació de les plaquetes s'allibera el 90% dels factors de creixement, que es continuen alliberant durant 8-10 dies fins a la lisi completa de la plaqueta (30,35).

El PRP es pot administrar de diverses formes. Per a tractaments amb injeccions, el

PRP s'administra en estat líquid i sense activar. D'aquesta forma les plaquetes s'activen de forma natural, lentament i progressivament. En la cirurgia oberta i reparacions de teixits pot ser recomanable l'aplicació en forma de coagul. Algunes substàncies afegides poden activar bruscament totes les plaquetes del PRP i formar un coagul ple de factors de creixement. La trombina bovina o el col·lagen líquid s'utilitzen per aquest objectiu. Una alternativa és afegir clorur càlcic al PRP que desencadenarà la formació d'una matriu de fibrina amb les plaquetes atrapades al seu interior i on aniran alliberant els seus grànuls al llarg de tota una setmana (33). Hi ha diferències, doncs, entre activar el PRP amb trombina, col·lagen o clorur càlcic (36). L'activació amb calci i una petita dosi de trombina simultàniament sembla que proporciona nivells més alts de citocines durant 7 dies (36).

Existeixen com a mínim 16 sistemes comercials per elaborar PRP a més del sistema manual al laboratori. Cada un d'aquests sistemes comercials elabora un producte una mica diferent. La concentració plaquetària, el contingut de cèl·lules de la sèrie blanca o fins i tot el contingut de factors de creixement pot variar, conferint propietats diferents al PRP (37-40). S'ha de tenir en compte que, si bé les plaquetes estimulen els processos cicatricials i anabòlics en general, els leucòcits s'han relacionat amb l'estimul de processos catabòlics i un detriment de la cicatrització dels teixits (32,40-42).



Diversos autors han fet esforços per establir sistemes de classificació del PRP de tal forma que es puguin comparar els productes i també els seus efectes clínics (35,43-45). En aquest sentit, la classificació denominada PAW ens sembla la més completa i la que farem servir en la resta del treball objecte d'aquesta tesi doctoral. PAW són sigles. La P fa referència al recompte plaquetari; P1 és un recompte plaquetari igual o inferior al de la sang perifèrica, P2 és un recompte plaquetari al PRP de fins a 750.000/ $\mu\text{l}$ , P3 és un recompte plaquetari entre 750.000/ $\mu\text{l}$  i 1.250.000/ $\mu\text{l}$ , i P4 fa referència a un recompte superior a 1.250.000/ $\mu\text{l}$ . La A fa referència a l'activació plaquetària del PRP; si és endògena o sense cap producte activador afegit no s'afegeix cap símbol a la fórmula, i si hi ha un activador afegit al PRP s'escriu una X a la fórmula. Finalment, la W fa referència al recompte de cèl·lules de la sèrie blanca en el PRP. S'escriu A si n'hi ha més que



en sang perifèrica o B si n'hi ha menys. A tall d'exemple, la fórmula P2-X-A voldria dir que es tracta d'un PRP amb un recompte de plaquetes fins a 750.000/ $\mu$ l, activador afegit i un recompte de leucòcits per sobre del de la sang perifèrica.

### 3.2.2 Funcions i efectes *in vitro*

El PRP ha estat objecte de molts estudis *in vitro* per corroborar-ne les propietats sobre els teixits. Globalment, se li atribueixen capacitats de migració, diferenciació i proliferació cel·lular (33,46,47).

La composició del PRP, pel que fa a substàncies bioactives, és la mateixa que la de la sang perifèrica però amb una concentració superior. Totes les substàncies que contenen els grànuls plaquetaris intervenen en una o altra fase del procés de cicatrització normal de teixits com l'os, el múscul, el tendó o la pell. El procés cicatricial consta de 3 fases: inflamació, proliferació i remodelació (33,46,48-50).

La fase inflamatòria comença amb la lesió tissular que estimula les plaquetes a agregar-se i alliberar els seus grànuls. Factors de creixement, citocines i factors de la cascada de la coagulació comencen a formar un coagul en el focus de la lesió (50). Altres substàncies plaquetàries com la histamina i la serotonina actuen incrementant la permeabilitat capil·lar. Això facilita l'arribada de macròfags i polimorfonuclears que juntament amb les metal·loproteases plaquetàries eliminen la matriu extracel·lular malmesa. Paral·lelament, la fibrina, fibronectina i vitronectina del coagul plaquetari formen un suport sobre el que comença la proliferació cel·lular (33,46,49). Altres substàncies com les endostatines permeten regular tot el procés cicatricial.

Els factors de creixement tenen cèl·lules diana diferents. Així, el factor de creixement derivat de les plaquetes (PDGF) estimula la quimiotaxi i la proliferació cel·lular de fibroblasts. De forma similar actuen el factor de creixement fibroblàstic (FGF) o el factor de creixement epidèrmic (EGF). El factor de creixement endotelial (ECGF) i el vascular endotelial (VEGF) promouen l'angiogènesi. El factor de creixement insulínic (IGF) estimula la diferenciació i maduració cel·lular així com la síntesi de matriu extracel·lular. De la mateixa forma el factor de creixement transformador (TGF) estimula la formació de matriu extracel·lular (33).

TABLE 1  
Growth Factors Identified Within Platelet-Rich Plasma and Their Physiologic Effect<sup>a</sup>

Factor	Target Cell/Tissue	Function
PD-EGF	Blood vessel cells, outer skin cells Fibroblasts, and many other cell types	Cell growth, recruitment Differentiation, skin closure Cytokine secretion
PDGF A + B	Fibroblasts, smooth muscle cells, chondrocytes, osteoblasts, mesenchymal stem cells	Potent cell growth, recruitment Blood vessel growth, granulation Growth factor secretion; matrix formation with BMPs (collagen and bone)
TGF-β1	Blood vessel tissue, outer skin cells Fibroblasts, monocytes TGF gene family includes the BMPs Osteoblasts—highest levels of TGF-βr	Blood vessel (±), collagen synthesis Growth inhibition, apoptosis (cell death) Differentiation, activation
IGF-I, II	Bone, blood vessel, skin, other tissues Fibroblasts	Cell growth, differentiation, recruitment Collagen synthesis with PDGF
VEGF, ECGF	Blood vessel cells	Cell growth, migration, new blood vessel growth Anti-apoptosis (anti-cell death)
bFGF	Blood vessels, smooth muscle, skin Fibroblasts, other cell types	Cell growth Cell migration, blood vessel growth

<sup>a</sup>PD-EGF, platelet-derived epidermal growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; BMP, bone morphogenetic protein; TGF, transforming growth factor; IGF, insulin-like growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; ECGF, endothelial cell growth factor; bFGF, basic fibroblast growth factor.

Extret de la referència 33: Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo S a. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. Am J Sports Med . 2009 Nov;37(11):2259-72.

Diversos treballs han estudiat els efectes del PRP en cultius cel·lulars de múltiples teixits. Ens interessen especialment els estudis en teixit tendinós. Baksh ha realitzat una metanàlisi publicada l'any 2013 (46) on s'avaluen 15 treballs, 7 amb cultiu de tenocits humans i 7 animals, i un dels treball amb cultiu de tenocits

procedents de manegot rotador. Quasi tots els treballs (el 89%) especifiquen la concentració plaquetària del PRP. Dels 9 treballs que mesuren la proliferació cel·lular, 8 demostren un increment de la mateixa (51-58). 4 de 6 treballs demostren un increment en la vitalitat cel·lular dels cultius (51,56,59). 7 de 8 treballs que estudien la concentració de factors de creixement en el cultiu cel·lular, troben increments significatius (52,60-64). 5 treballs mesuren els efectes del PRP en la síntesi de col·làgena. 4 treballs detecten increments en la expressió dels gens de la col·làgena. I (COL I) i col·làgena. III (COL III) o bé increments en el contingut global de col·làgena. (62,63,65). El PRP també ha demostrat promoure la diferenciació dels tenocits (65).

### 3.2.3 Funcions i efectes *in vivo*

Tot i ser un producte conegut des dels anys 70, no és fins els últims anys que han aparegut a la bibliografia multitud de treballs que estudien l'aplicació clínica del PRP. Inicialment utilitzat en cirurgia maxil·lofacial i odontologia, actualment el camp més ampli d'utilització és el de la patologia del sistema musculoesquelètic. S'ha avançat molt en la recerca sobre els beneficis del PRP en les lesions òssies. També s'estan fent grans esforços en el camp de les lesions condrials. Pel que fa a la patologia tendinosa comença a trobar-se bona evidència dels efectes del PRP. Com en altres camps, un problema continua sent la variabilitat pel que fa a la composició del PRP entre els diferents estudis.

Baksh realitza una metanàlisi amb estudis d'experimentació animal que permeten extreure informació dels efectes del PRP *in vivo*. La reparació de tendons d'Aquil·les o rotulians en models de laboratori conill New Zealand o rata són els

més utilitzats. 8 treballs demostren cicatrització tendinosa més ràpida i una organització estructural longitudinal incrementada (66-73). Altres treballs, en contrapartida, no troben diferències significatives en la velocitat de cicatrització (74-76). Els tres estudis que mesuren el contingut de factors de creixement a la zona de cicatrització troben un increment significatiu de factors en el grup tractat amb PRP en les fases inicials de la cicatrització. Ara bé, en fases tardanes disminueix la concentració de factors de creixement per sota dels nivells del grup control (66,69,70,73). Tots els treballs que estudien l'angiogènesi en la zona cicatricial la troben incrementada (68,71,72). Els 4 estudis que analitzen el col·lagen troben incrementada tant l'expressió del gens com la qualitat global de col·lagen (67,72,73,76). Dels 4 treballs que estudien la resistència a la tracció de la reparació tendinosa tots demostren increments en la tensió de ruptura en el grup tractat amb PRP (67,72,75,77). El treball de Beck en manegot rotador en un model animal de rata demostra canvis histològics. El grup tractat amb PRP presenta una millor resposta angiogènica i fibroblàstica i un major contingut de col·lagen amb millor orientació. Ara bé, no hi ha diferències significatives pel que fa a la càrrega mecànica que suporta la zona cicatricial abans de trencar-se (78). Altres treballs en lesions de manegot rotador de rates sí demostren una major resistència mecànica a la tracció en els grups tractats amb PRP (79,80).

Multitud de treballs estudien la utilitat clínica en patologia tendinosa humana. Diverses tendinopaties agudes i cròniques han estat tractades utilitzant PRP amb resultats clínics diversos.

Altres lesions de parts toves com la fascitis plantar o les lesions lligamentoses de turmell també han estat objecte de tractament amb PRP. Sherpy tracta la fascitis plantar amb injeccions de PRP o corticoides de forma aleatoritzada, sense trobar

diferències en un període de seguiment curt (81). Rowden injecta PRP o solució salina en els lligaments lesionats del turmell de forma aleatòria sense trobar diferències pel que fa al dolor o la funcionalitat (82).

Pel que fa a la tendinosi rotuliana, Charoussat observa a la seva sèrie de casos uns efectes molt positius amb el tractament d'injeccions de PRP (83). Almeida avalua la cicatrització i la simptomatologia del tendó rotulià després de l'obtenció d'un empelt de tendó rotulià per a la reconstrucció del lligament encreuat. Així, realitza un assaig clínic col·locant PRP o no en el tendó rotulià agredit. Troba diferències significatives pel que fa a la cicatrització en la ressonància magnètica nuclear als 6 mesos. També troba un efecte positiu pel que fa al dolor en el postoperatori. Ara bé, no hi ha diferències en les escales de valoració funcional (84).

La tendinitis crònica d'Aquil·les és una de les tendinosi on també s'ha utilitzat el PRP tant injectat com en les reparacions quirúrgiques. Dos assajos clínics randomitzats comparen la injecció de PRP o placebo sense observar diferències pel que fa a la simptomatologia o l'estructura tendinosa valorada amb ecografia (85,86). Sánchez, en un estudi retrospectiu de casos–controls sobre cirurgia de ruptura d'Aquil·les suplementada o no amb una matriu de PRP, troba que els pacients que han rebut PRP recuperen la mobilitat abans i comencen les activitats esportives abans.

Probablement l'epicondilitis és la tendinosi en què primer es va utilitzar la teràpia amb factors de creixement. Inicialment amb injeccions de sang total autòloga, i després amb PRP (87). Tres assajos clínics comparen la teràpia injectada a l'epicòndil de PRP o de corticoides. Cap d'ells no troba diferències clíniques significatives (88–90). Mishra compara la injecció de PRP o d'anestèsic en un assaig clínic multicèntric amb 230 pacients. Si bé no troba diferències pel que fa

al dolor a les 12 setmanes, sí que hi ha resultats a favor del PRP a les 24 setmanes (91). Karaduman compara retrospectivament el PRP amb la cirurgia de l'epicondilitis, i obté resultats no significatius però millors pel que fa al dolor en el grup tractat amb PRP (92).

Pel que fa a la tendinosi del manegot rotador, trobem treballs en què s'aplica el PRP com a complement d'una reconstrucció tendinosa quirúrgica i d'altres en què s'utilitza com a tractament injectat. També s'ha aplicat el PRP en l'espai subacromial després d'una acromioplàstia artroscòpica. Everts, en un estudi prospectiu randomitzat, troba que els pacients tractats amb PRP a més de l'acromioplàstia tenen una recuperació més ràpida (93). Ara bé, Carr, en un estudi similar molt recent, no troba diferències en els resultats clínics i en el grup tractat amb PRP troba una disminució de la cel·lularitat i dels vasos en els tendons del manegot rotador (94).

Pel que fa a l'aplicació de matrius carregades amb PRP o coagul de PRP en el lloc de la sutura dels tendons del manegot rotador, hi ha treballs que hi troben beneficis i d'altres que no. Així, el treball prospectiu i randomitzat de Pandey (95) troba una diferència significativa a favor del tractament amb PRP pel que fa al dolor en els primers 6 mesos de la cirurgia. Ara bé, aquesta diferència ja no hi és a l'any o als 2 anys de la cirurgia. També troba diferències en les escales funcionals o de mobilitat durant 2 anys a favor del PRP, així com en la taxa de reruptura dels tendons, que és menor, i en la vascularització, millor. No és tan optimista el treball de Randelli (96). Si bé demostra resultats millors pel que fa a dolor o funcionalitat durant els primers 3 mesos en el grup del PRP, aquestes millores són igualades als 6 mesos, 1 i 2 anys de seguiment. Pel que fa a la taxa de cicatrització, no troba diferències entre els grups un any després de la cirurgia. Charoussel (97) estudia una cohort de pacients amb ruptura massiva de manegot

que se sotmeten a cirurgia suplementada o no amb matriu de PRP. Si bé no troba diferències significatives pel que fa a la funcionalitat o la taxa de reruptura, sí que les reruptures són més petites en el grup suplementat amb PRP.

Altres treballs prospectius i randomitzats, i per tant amb molt bona evidència, no troben diferències ni en el dolor ni en la funcionalitat ni en la cicatrització (98-103). Dues metanàlisis avaluen la utilització del PRP com a complement de la cirurgia reparadora del manegot rotador trencat. El que realitza Chahal el 2012 (104) no troba diferències en l'ús del PRP pel que fa a la funcionalitat o a la taxa de reruptura. La metanàlisi de Cai el 2015 (105) tampoc troba diferències funcionals, tot i que sí que identifica una taxa de cicatrització més alta relacionada amb l'ús del PRP.

Pel que fa al tractament de la tendinosi del manegot rotador amb injeccions de PRP, dos treballs de casos identifiquen millores pel que fa a dolor o funcionalitat (106,107). En el treball de Ladermann, en què s'injecten PRP en lesions intersticials del manegot, hi ha una disminució de la progressió de la ruptura (106). Altres treballs de més força estadística, com l'assaig clínic de Kesikburun (108), no troba diferències pel que fa a funció, dolor o qualitat de vida entre el placebo i els PRP injectats. En contrapartida, l'assaig clínic de Rha (109) troba clares diferències estadístiques, que es mantenen fins a 6 mesos, en el dolor o la funcionalitat a favor del PRP comparant-lo amb la punció seca. Una recent metanàlisi sobre el tractament injectat de PRP en diverses tendinopaties cròniques, no troba evidències a favor del seu ús comparat amb altres tractaments injectats (110). Només pel que fa a la tendinopatia del manegot rotador hi han alguns indicis a favor de l'ús del PRP.

Alguns clínics argumenten que protocols de múltiples injeccions poden ser més efectius del que demostren la majoria de treballs randomitzats en què es realitza

una única injecció. Dallaudiere (111), amb una cohort de pacients amb tendinosi del manegot rotador, o Kaux (112), amb una de tendinosi rotuliana, no troben millores realitzant 2 o més injeccions de PRP en els pacients en què no ha funcionat la primera injecció.

La conclusió de moltes metanàlisis sobre el paper terapèutic del PRP en la patologia dels tendons és que tot i la demostrada utilitat i eficàcia en treballs experimentals o estudis clínics no controlats, l'evidència que aporten els treballs clínics prospectius i randomitzats no justifica l'ús rutinari o extensiu del PRP (110,113-119).









#### 4 HIPÒTESI I OBJECTIUS

Diversos motius fan necessari continuar la recerca en el camp de la patologia dels tendons del manegot rotador de l'espatlla: la freqüència i l'impacte socioeconòmic de la tendinosi del manegot del rotador en la població activa; la fisiopatologia amb una fase avançada on s'esgota el procés reparatiu i deixa pas a una fase degenerativa irreversible; la història natural evolutiva cap una ruptura dels tendons i una situació clínica pitjor des del punt de vista de dolor, funció i qualitat de vida en edats més avançades; i l'absència de tractaments òptims, que tinguin gran eficàcia, poques complicacions i baixa agressivitat. Totes justifiquen la dedicació de recursos a entendre millor la fisiopatogènia i obtenir tractaments més eficients.

El PRP sembla un tractament adequat per a la tendinosi del manegot rotador per múltiples motius: efectivitat, per modificar el procés fisiopatològic de la tendinosi *in vitro*; poca agressivitat, en poder-se aplicar injectat localment; poques complicacions i mínim risc de transmissió de malalties infeccioses conegudes en ser autòleg; efectivitat demostrada en treballs experimentals; segur i efectiu en els treballs clínics no controlats.

Ara bé, es fan necessaris treballs de més evidència científica, assajos clínics, per poder establir la utilitat real del tractament amb PRP en la tendinosi del manegot rotador de l'espatlla. A la bibliografia indexada només existeixen dos assajos clínics que utilitzen el PRP injectat a l'espatlla con a tractament en un dels grups. El treball que compara una injecció subacromial de PRP amb una de solució salina no troba diferències entre aquests dos tractaments pel que fa a dolor, funció o qualitat de vida (108). L'altre treball compara dues puncions separades en 4

setmanes. En un grup només es punxa i en l'altre en punxar s'injecta PRP. Els resultats són clarament favorables al tractament amb PRP pel que fa a dolor i funcionalitat (109). En els dos treballs es fan servir kits comercials per a l'elaboració del PRP i aquest s'aplica a l'interior del tendó després d'injectar lidocaïna. D'una banda, sembla que els anestèsics locals poden deteriorar les funcions del PRP (54) i de l'altra, sembla que l'elaboració manual amb doble centrifugat podria ser l'òptima pel que fa a la concentració de plaquetes (34,120). D'altra banda, en aquests treballs el PRP es compara amb altres opcions de tractament que no constitueixen l'estàndard de tractament. Si bé la injecció subacromial de corticoides no es pot considerar el tractament inicial d'elecció de la tendinosi del manegot rotador, existeix recomanació per al seu ús quan han fallat altres estratègies de tractament basant-se en àmplies metanàlisis (28).

Tenint en compte aquestes premisses inicials, nosaltres proposem un estudi prospectiu randomitzat i a doble cec que proporcioni el màxim nivell d'evidència. S'avaluarà la millora funcional, del dolor i de la qualitat de vida dels pacients amb tendinitis crònica de manegot rotador de l'espatlla. Un grup serà tractat mitjançant infiltració subacromial de PRP autòleg, elaborat manualment amb doble centrifugat. L'altre grup rebrà tractament subacromial de corticoides i anestèsics tal i com es fa a la pràctica clínica de molts centres.

Aquest treball s'emmarca legalment en la Llei 14/2007, de 3 de juliol, de recerca biomèdica amb referència als preparats sanguinis.

La metodologia del treball va ser avaluada i aprovada pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Annex 1.

Aquest projecte va ser avaluat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) i va ser objecte d'una beca del Fons d'Investigació en Salut (FIS) de l'Institut de Salut Carlos III (ISCIII) amb el número de registre

EC08/00284. Annex 2.

El projecte es va inscriure a la base de dades europea d'assajos clínics EudraCT amb el número de registre 2009-011339-11.

## 4.1 Hipòtesis

1)- Existeix una millora significativa, al final del seguiment, de la funcionalitat de l'espatlla, del dolor i de la qualitat de vida, en els pacients dels dos grups de tractament.

2)- Existeixen diferències significatives al final del seguiment entre els dos grups de tractament, PRP i betametasona acetat + bupivacaina, pel que fa a la funcionalitat de l'espatlla, el dolor i la qualitat de vida.

## 4.2 Objectius

- a)– Determinar la concentració plaquetària del PRP que elaborem i injectem als pacients i classificar-lo segons el sistema PAW, de manera que puguem donar dades de la qualitat del PRP del nostre treball i a la vegada fem que els resultats siguin més fàcilment comparables amb els d'altres treballs de la mateixa temàtica.
  
- b)– Determinar la utilitat clínica de la infiltració amb PRP per al tractament de la síndrome subacromial per tendinitis crònica del manegot rotador des del punt de vista funcional (Constant, DASH).
  
- c)– Determinar la utilitat clínica de la infiltració amb PRP per al tractament de la síndrome subacromial per tendinitis crònica del manegot rotador des del punt de vista del dolor subjectiu (EVA).
  
- d)– Determinar la utilitat clínica de la infiltració amb PRP per al tractament de la síndrome subacromial per tendinitis crònica del manegot rotador des del punt de vista de la qualitat de vida (SF-12).
  
- e)– Generar evidència científica útil per elaborar protocols i guies de pràctica clínica sobre el tractament de les tendinitis cròniques del manegot rotador.









## 5 MATERIAL I MÈTODE

El treball té un disseny prospectiu, aleatoritzat i a doble cec. Es va reclutar un total de 64 pacients que patien tendinosi del manegot rotador de l'espatlla. Complien els criteris d'inclusió-exclusió i van acceptar voluntàriament participar a l'assaig clínic. Un sistema informàtic en línia va assignar el tractament que rebria cada pacient de forma aleatòria. El pacient no ha sabut quin tractament ha rebut. El mateix metge avalua cada pacient abans i després del tractament sense saber-ne quin ha rebut. Abans del tractament es mesura el dolor i la funcionalitat de les dues espatlles, així com la qualitat de vida de cada pacient. A tots els pacients se'ls realitzen anàlisi de sang amb serologies així com hemograma amb recompte plaquetària. A tots els pacients se'ls realitza venopunció a l'extremitat no afecta i s'extreu un volum de sang de 75ml. S'elabora en tots els casos un mínim de 6 ml de PRP pel mètode de doble centrifugació a les instal·lacions del Banc de Sang i Teixits (BST) a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. 1 ml serveix pel recompte plaquetari i 5 ml per injectar al pacient de forma autòloga si li toca tractament amb PRP. Tots els pacients reben una injecció subacromial guiada per ecografia menys de 6 hores després de l'extracció de sang. Uns reben 5 ml de PRP amb la injecció, d'altres 5 ml de betametasona acetat i bupivacaïna. Es registren efectes secundaris en el moment de la injecció. Després de la injecció es permet als pacients prendre paracetamol 1gr 1 comp/8h via oral si presenten dolor durant les primeres 48 hores. Posteriorment realitzen vida normal sense cap altre tractament. Es torna a mesurar el seu dolor, funcionalitat i qualitat de vida a les 4, 8, 16 i 32 setmanes. Tota la informació es guarda tant en paper com en suport digital en una base de dades. Finalment s'analitzen les dades estadísticament per

assolir els objectius plantejats i respondre les hipòtesis de treball.

## 5.1 Pacients

Es van seleccionar pacients majors de 18 anys d'entre la població de referència de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Tots els pacients presentaven síndrome subacromial amb dolor i limitació funcional de més de 6 mesos d'evolució. Els tractaments conservadors amb antiinflamatoris no esteroïdals o la rehabilitació no havien estat efectius. Els pacients van fer un mínim de 3 mesos de rehabilitació. A tots se'ls va realitzar una ressonància magnètica nuclear (RMN) per confirmar el diagnòstic de tendinosi del manegot rotador.

Els pacients també havien de superar els criteris d'exclusió:

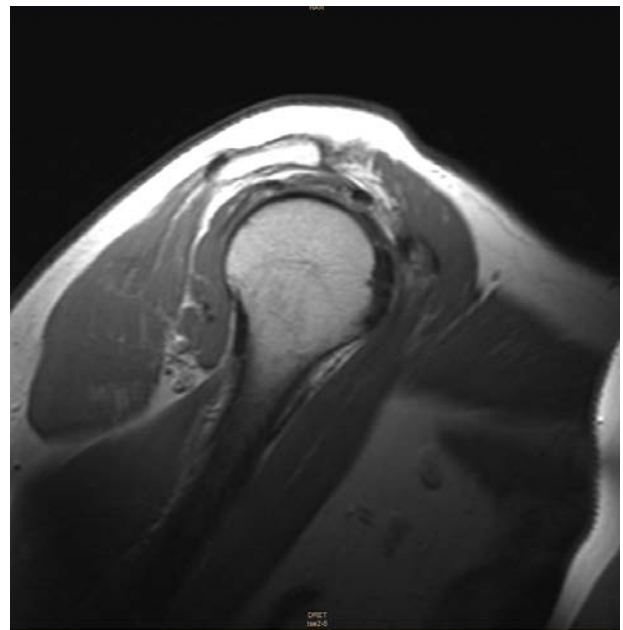
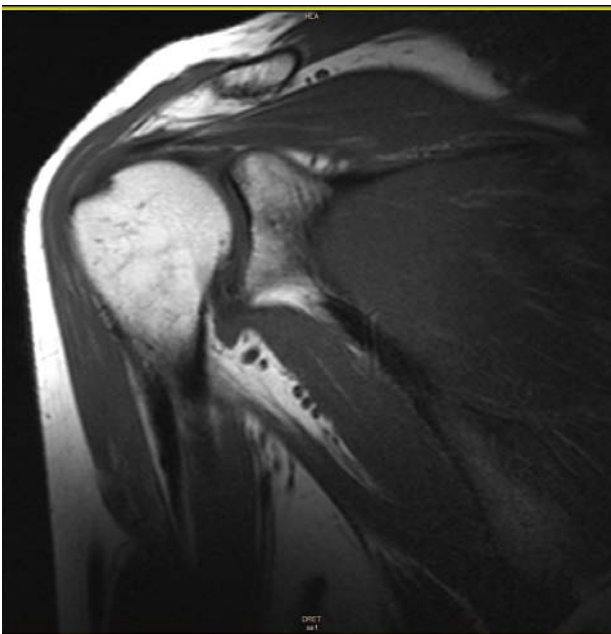
- trencaments tendinosos del manegot per RMN,
- tendinitis càlcica,
- os acromial o altra lesió que distorsioni l'espai subacromial,
- cervicobraquiàlgia,
- fibromiàlgia,
- diabetis *mellitus*,
- hepatopatia,
- embaràs,
- artritis reumatoïda,
- pacients involucrats en processos d'incapacitat laboral o indemnitzacions econòmiques.

Els pacients són informats de tot el procés i han d'acceptar entrar en l'estudi mitjançant un document de consentiment. Annex 3.

Els pacients no saben quin tractament reben en cap moment del tractament o seguiment. El cec del pacient es manté perquè a tots els pacients se'ls realitza la venopunció i extracció de sang. Esperen igualment durant el procés d'elaboració

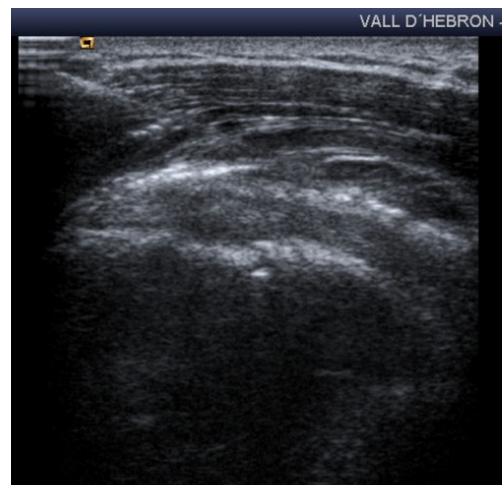
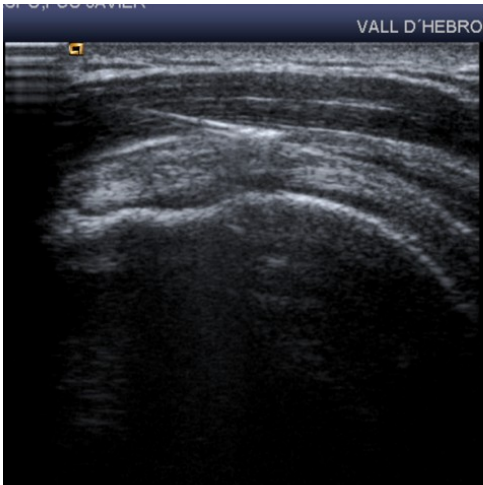
del PRP i finalment reben una caixa tancada i precintada amb el producte de tractament. Ja sigui el tractament del control o el d'estudi. Els pacients es dirigeixen al Servei de Radiologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron on se'ls practica una ecografia per guiar la punció. La caixa amb el tractament s'obre en el moment de la punció guiada per ecografia. Totes les exploracions i valoracions pretractament o de seguiment són iguals per a tots els pacients.

El tractament que reben els pacients és assignat aleatòriament després de realitzar la venopunció i obtenció de la sang perifèrica. Un sistema informàtic assigna un tractament per a aquell pacient concret de forma totalment a l'atzar.



## 5.2 Tractaments

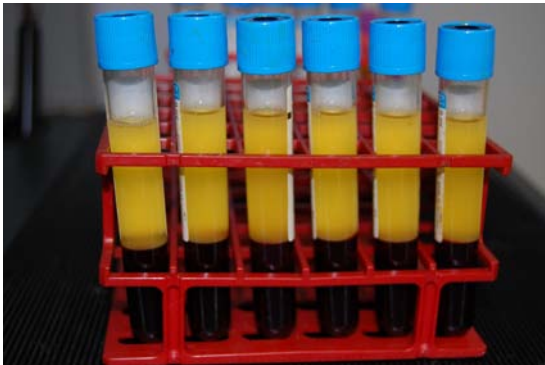
Els dos tractaments s'apliquen igualment amb punció guiada per ecografia. Es punxa amb agulla intramuscular 21G . L'ecografia es realitza al Servei de Radiologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, per una radiòleg experimentat en ecografia i en patologia musculoesquelètica.



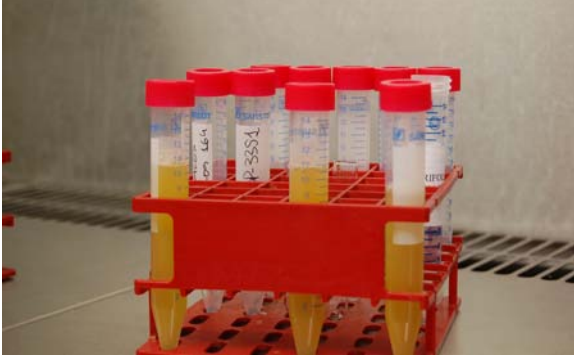
El tractament control és una barreja de 2 ml de Celestone Cronodose (Merck Sharp & Dohme de España, S.A.), que conté 6 mg/ml de fosfat disòdic de betametasona i 6 mg/ml de acetat de betametasona, i 3 ml de bupivacaïna clorhidrat 0,25% (B. Braun Medical S.A.). En total una barreja de 5 ml amb el corticoide i l'anestèsic. Annex 4.

El tractament d'estudi que s'injecta és el plasma ric en plaquetes (PRP). S'elabora manualment pels tècnics del Banc de Sang i Teixits (BST) en sala blanca i sota flux laminar. S'elabora el PRP seguint el mètode descrit per Jo (34,36,120) mitjançant doble centrifugat. S'obtenen 60 ml de sang perifèrica per venopunció del braç contralateral, es manté descoagulada amb citrat dextrosa A amb una proporció de 1ml per cada 9 ml de sang. El primer centrifugat es realitza a 900 g durant 5 minuts. La capa inferior amb eritròcits i leucòcits es rebutja.





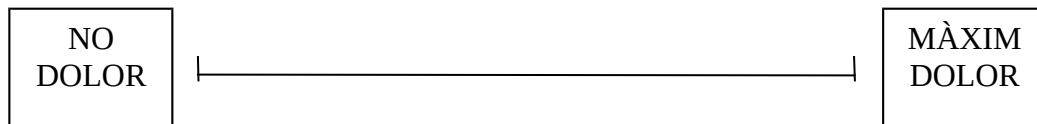
La capa superior de plasma es torna a centrifugar a 1.500 g durant 15 minuts. La capa superficial de plasma es rebutja. El dipòsit de plaquetes inferior amb una petita fracció de plasma és el que forma el PRP. S'injecten 5 ml de PRP sense activar a l'espai subacromial.



### 5.3 Mesures de dolor

La mesura principal del dolor en el nostre treball era una escala visual analògica (EVA) sobre 10 punts. Es tracta de un sistema validat i àmpliament difós a la bibliografia per mesurar el dolor (121-123). És reproduïble i permet comparatives entre diferents estudis.

Habitualment el pacient realitza una marca sobre una línia de 10 cm amb un extrem amb el títol “gens de dolor” i a l’altre “màxim dolor”.



En el nostre treball es va realitzar sobre una línia de 15 cm. D'aquesta forma obteníem la puntuació de dolor de l'escala de Constant, que és sobre 15 punts. El sistema informàtic de la base de dades, mitjançant una fórmula matemàtica, convertia la puntuació sobre 15 en un valor sobre 10. D'aquesta forma obteníem amb una sola medicació el resultat per l'escala de Constant i per l'EVA.

#### 5.4. Mesura de la qualitat de vida

En el nostre treball mesurem la qualitat de vida global abans i després de la intervenció terapèutica. D'aquesta forma podem mesurar com d'efectiu és el tractament pel que fa a la millora de la qualitat de vida des d'una òptica global.

Existeixen diferents eines per mesurar la qualitat de vida. Algunes de més completes i complexes. D'altres d'extremadament simples. Nosaltres hem escollit la versió espanyola del qüestionari de salut SF-12 (124). És una versió reduïda del qüestionari SF-36 (125,126). Consta de 12 preguntes sobre aspectes físics, socials, emocionals, psicològics, de dolor i de salut en general. S'obtenen dos puntuacions resum. Una dels aspectes físics, l'altre dels psicològics. S'entregava el qüestionari al pacient, que el contestava 24-48 hores abans de la visita de control i el portava fet a consultes externes. Annex 5.

## 5.5 Mesura de funcionalitat

Qualsevol mesura de funcionalitat ha de ser fiable i representar amb un valor numèric l'estat clínic real. Ha de ser reproduïble per a un mateix observador al llarg del temps, però també entre diferents observadors. Ha de ser fàcil d'aplicar en la pràctica clínica habitual i àmpliament acceptada i utilitzada per la comunitat científica.

Per mesurar la funcionalitat de l'espatlla s'han proposat multitud d'escales i tests. Alguns específics per a una determinada patologia de l'espatlla. Cap perfecta.

Una de les mesures de funcionalitat de l'espatlla més àmpliament difosa és el denominat "Constant Score" (127-129). És un sistema de puntuació sobre 100 punts on la màxima puntuació es correspon amb la millor situació funcional (130-132). 35 punts són subjectius i depenen de les sensacions del pacient: dolor (15 punts) i activitats de la vida diària (20 punts). Els altres 65 punts són mesures objectives realitzades per un observador: balanç articular (40 punts) i força (25 punts). El sistema de puntuació de Constant es àmpliament utilitzat en la bibliografia en patologia de l'espatlla i en concret del manegot rotador. També en els treballs sobre tendinosi de manegot rotador i tractament amb PRP (95,100,104,105). Això facilita la comparació de resultats entre publicacions. També disposem de valors de normalitat en la població sana en diferents edats per a aquesta mesura de funcionalitat (133-136).

D'altra banda, és una mesura de funcionalitat per a la qual el metge rehabilitador que avalua els pacients està entrenat. Utilitzem la versió que difon la Societat Espanyola de Cirurgia d'Espatlla i Colze (SECHC) que es traduïda de la versió de la societat europea (European Society for Surgery of the Shoulder and Elbow, ESSSE).

Annex 6.

També fem servir el *Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand* (DASH) com a mesura més genèrica de la funcionalitat percebuda pel pacient de la seva extremitat (137). És un test subjectiu en què el pacient contesta 34 preguntes, 30 generals i 4 específiques per a esportistes o músics. Es puntua sobre diverses activitats de la vida diària entre 1 i 5 i s'ha de respondre 27 preguntes com a mínim perquè es pugui general la puntuació mitjançant una fórmula.

$$\text{DASH} = \left( \frac{\text{total de punts sumats}}{\text{preguntes contestades}} - 1 \right) \times 25$$

El DASH té una versió espanyola i és autocompletable, la qual cosa ens va permetre entregar-lo als pacients perquè responguessin les preguntes entre 24 i 48 hores abans de la següent data de seguiment i demanar-los que el portessin a la consulta ja emplenat. Annex 7.

Els resultats, tant del Constant com del DASH, s'introdueixen en una base de dades que conté les fórmules matemàtiques per donar directament el resultat numèric final i evitar errades de càlcul.

## 5.6 Mètodes estadístics

El tamany de la mostra de pacients s'ha calculat mitjançant l'aplicatiu informàtic de lliure utilització anomenat Granmo 5.2, tenint en compte un risc  $\alpha=0.05$  i una potència del 80% ( $\beta=0.20$ ). La diferència clínicament rellevant per a la puntuació del test de Constant s'ha determinat en 17 punts en els pacients amb tendinopatia crònica sense ruptura del manegot rotador (132). En els pacients amb ruptura de manegot la diferència significativa en el test de Constant s'ha determinat en 19 punts (132,135). En el nostre treball prenem 18 punts del test de Constant com a diferència significativa a efectes del càlcul del tamany mostral i de l'anàlisi estadística de significació. Les pèrdues de seguiment s'han estimat de fins al 15%. L'aplicatiu Granmo, desenvolupat pel consorci URLEC, tenint en compte tots aquests paràmetres, ens recomana un tamany mostral de 62 pacients, 31 a cada grup de tractament. En el nostre treball finalment hem reclutat 64 pacients, 32 per grup.

Totes les dades epidemiològiques dels pacients, així com els resultats de les diverses variables d'estudi ( Constant, DASH, EVA, SF-12), tant pretractament com durant el seguiment a les 4, 8, 16 i 32 setmanes, han estat registrades en paper i en una base de dades informàtica en suport Acces 2010 de Microsoft®.

Pel que fa a l'anàlisi estadística de les dades dels grups i les variables d'estudi, es va fer servir l'aplicatiu informàtic IBM SPSS Statistics for Windows, versió 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

En l'anàlisi de variables categòriques, com el gènere, el braç dret o esquerre..., s'ha fet servir la prova exacta de Fisher. Per a variables contínues, en anàlisis dins el mateix grup al llarg del temps, es s'ha fet servir la prova t de Student per a dades aparellades. Les comparacions entre diferents grups s'han fet amb la prova

t de Student de grups independents. Ara bé, per comparar dades ajustades a valors basals entre grups s'ha fet servir la prova anàlisi de covariància.









## 6 RESULTATS

Durant un període de temps que va de gener de 2011 fins a març de 2013 s'inclouen en l'assaig clínic objecte d'aquesta tesi doctoral 64 pacients que són degudament informats i accepten de participar-hi voluntàriament i sense cap contraprestació. Al final del període de temps de seguiment s'han perdut 11 pacients repartits entre els dos grups de tractament, que representen un 17% del total.

En tots els pacients s'elabora PRP a partir de sang perifèrica obtinguda per venopunció.

Analitzem la qualitat del PRP obtingut així com la seva classificació seguint la classificació PAW.

També analitzem les dades basals de la mostra i comparem els dos grups de tractament per detectar diferències inicials que puguin constituir un biaix.

Finalment s'analitza el canvi observat amb els tractaments després d'un seguiment de 32 setmanes. També comparem les diferències entre els dos tractaments per a cada una de les variables d'estudi, dolor, qualitat de vida i funcionalitat de l'extremitat i l'espatlla.

## 6.1 PRP

El producte obtingut després del procés d'elaboració a partir de sang perifèrica, descrit a l'apartat Material i mètode, compleix totes les característiques descrites a la bibliografia per ser plasma ric en plaquetes (PRP).

Partint d'una concentració plaquetària mitjana en sang perifèrica de  $246 \times 10^3/\text{ul}$ , amb una desviació estàndard de  $70 \times 10^3/\text{ul}$  i un mínim de  $74 \times 10^3/\text{ul}$  i màxim de  $336 \times 10^3/\text{ul}$ .

L'anàlisi del PRP revela una concentració mitjana de plaquetes de  $849 \times 10^3/\text{ul}$ .

Amb una desviació estàndard de  $260 \times 10^3/\text{ul}$  i un mínim de  $414 \times 10^3/\text{ul}$  i màxim de  $1.421 \times 10^3/\text{ul}$ .

	Concentració plaquetària mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim
Sang perifèrica	246	70	74	336
PRP	849	260	414	1421

Tots els valors són  $\times 10^3/\text{ul}$ .

Amb el mètode d'elaboració de doble centrifugació al laboratori aconseguim una concentració plaquetaària en el PRP unes 3,5 vegades superior a la de la sang perifèrica.

El contingut de leucòcits és despreciable.

Seguint la classificació PAW el nostre PRP es pot classificar com a P3-B perquè

aconseguint una concentració plaquetària entre 750 i 1250 X 10<sup>3</sup>/ul, no fem servir activadors exògens i el recompte de leucòcits és inferior al de la sang perifèrica.

## 6.2 Dades basals

Comparem els dos grups de pacients. El grup que rep el tractament amb plasma ric en plaquetes s'anomena grup PRP. Mentre que el grup que rep el tractament control amb betametasona i bupivacaina rep el nom de grup Corticoides. Pel que fa al gènere, el 72% són dones i el 28% homes. No trobem diferències pel que fa a la distribució en els dos grups amb la prova de Fisher ( $p=0,7816$ ).

Nombre de pacient per gènere i tractament			
Gènere	Tractament		
	PRP	Corticoides	Total
Home	10 31,25%	8 25%	18 28,1%
Dona	22 68,75%	24 75%	46 71,9%
Total	32 100%	32 100%	64 100%

L'edat dels pacients de la mostra oscil·la entre els 25 i els 75 anys, amb una mitjana del grup PRP de 57 anys i del grup Corticoides de 52 anys. Analitzat amb la prova de t de Student no arriben a detectar-se diferències significatives ( $p=0,056$ ) però per molt poc i per tant aquesta variable es té en compte en la resta de les anàlisis sense que es modifiquin els resultats per cap variable estudiada.

Es tracten 36 espatlles dretes (56%) i 28 esquerres (44%). Tampoc es troben diferències per aquesta variable en la distribució entre els dos grups amb la prova de Fisher ( $p=0,8$ ).

Nombre de pacients segons l'espatlla tractada i tractament			
Estatlla en tractament	Tractament		
	PRP	Corticoides	Total
Dret	17 53.13%	19 59.38%	36 56.2%
Esquerre	15 46.88%	13 40.63%	28 43.8%
Total	32 100%	32 100%	64 100%

Pel que fa a la dominància del braç tractat no hi ha diferències entre els grups. 56 pacients són dretans (87%) i 3 esquerrans (5%). En els pacients dretans es tracta l'espatlla dreta en el 55% dels casos i l'esquerra en el 45%. Dels 3 pacients esquerrans, en 2 l'espatlla que es tracta és també l'esquerra. Per tant es tracta l'espatlla dominant en 33 casos (52%) i la no dominant en 26 (41%). En analitzar, per grups de tractament, la relació entre dominància i lateralitat de l'espatlla tractada no es troben diferències significatives.

Nombre de pacients segons braç dominant i tractament			
Braç dominant	Tractament		
	PRP	Corticoides	Total
Dret	27 84.38%	29 90.63%	56 87.5%
Esquerre	1 3.13%	2 6.25%	3 4.7%
Sense informació	4 12.50%	1 3.13%	5 7.8%
Total	32 100%	32 100%	64 100%



Nombre de casos segons espatlla en tractament i braç dominant				
Espatlla en tractament	Braç dominant			
	Dret	Esquerre	Sense informació	Total
Dret	31 55.36%	1 33.33%	4 80%	36 56.2%
Esquerre	25 44.64%	2 66.67%	1 20%	28 43.8%
Total	56 100%	3 100%	5 100%	64 100%

Nombre de casos segons espatlla en tractament i braç dominant				
Tractament amb PRP				
Espatlla en tractament	Braç dominant			
	Dret	Esquerre	Sense informació	Total
Dret	13 48.15%	1 100%	3 75.00%	17 53%
Esquerre	14 51.85%	0 0%	1 25.00%	15 47%
Total	27 100%	1 100%	4 100%	32 100%

Nombre de casos segons espatlla en tractament i braç dominant				
Tractament Corticoides				
Estatlla en tractament	Braç dominant			
	Dret	Esquerre	Sense informació	Total
Dret	18 62.07%	0 0%	1 100%	19 59.3%
Esquerre	11 37.93%	2 100%	0 0%	13 40.7%
Total	29 100%	2 100%	1 100%	32 100%

Tampoc trobem diferències pel que fa a la situació laboral dels pacients. 9 pacients (14%) no treballaven en el moment del tractament, mentre 54 (84%) sí ( $p=0,474$ ). Analitzades les activitats laborals dels pacients, no s'ha trobat cap relació amb la patologia del manegot rotador o amb l'efectivitat del tractament.

Nombre de casos segons situació laboral			
Treballa	Tractament		
	PRP	Corticoides	Total
No	6 18.75%	3 9.38%	9 14%
Sí	26 81.25%	28 87.50%	54 84.4%
Sense dades	0 %	1 3.13%	1 1.6%
Total	32 100%	32 100%	64 100%

Les professions més habituals entre els pacients de la mostra són administratiu o

servei domèstic amb més de 5 pacients a la mostra. Per darrere, docent, comercial, hotelier o infermer, amb una representació d'entre 2 i 3 pacients a la mostra. 7 dels pacients estaven jubilats en el moment del tractament. Altres professions amb un sol pacient a la mostra són informàtic, educador social, zelador, transportista o perruquer.

Analitzades totes aquestes dades en conjunt podem dir que no trobem diferències epidemiològiques (edat, gènere, lateralitat, dominància, activitat laboral) entre els dos grups de tractament de la mostra de pacients.

Les variables d'estudi es comparen mitjançant anàlisi de covariància. Els dos grups són homogenis en comparar els resultats basals de l'espatlla en tractament, excepte per les puntuacions del DASH. Per tant, no hi ha diferències abans del tractament pel que fa al dolor mesurat amb EVA ( $p=0,1771$ ). Tampoc en la qualitat de vida mesurada amb el SF-12. Ni en l'esfera física ( $p=0,2685$ ) ni en la psicològica ( $p=0,9237$ ). Tampoc trobem diferències funcionals en la mesura de constant basal ( $p=0,2125$ ). On sí apareixen diferències significatives és en la mesura de funcionalitat DASH ( $p=0,046$ ). Aquestes diferències es tenen en compte per a les anàlisis prospectives.

Constant basal						
Tractament	Nombre	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	Nombre
PRP	32	65.28	10.68	41.00	87.00	32
Corticoides	32	61.69	12.10	29.00	89.00	32

Mètode	Variances	Pr >  t
Agrupat	Igual	0.2125

SF-12 Físic - Basal						
Tractament	Nombre	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	Nombre
PRP	32	38.90	9.33	18.38	56.45	32
Corticoides	32	36.31	9.20	20.54	54.73	32

Mètode	Variances	Pr >  t
Agrupat	Igual	0.2685

SF-12 Mental - Basal						
Tractament	Nombre	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	Nombre
PRP	32	48.02	12.09	21.56	67.92	32
Corticoides	32	48.29	10.22	25.49	64.35	32

Mètode	Variances	Pr >  t
Agrupat	Igual	0.9237

DASH - Basal						
Tractament	Nombre	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	Nombre
PRP	32	40.25	18.08	9.00	73.00	32
Corticoides	32	49.75	19.23	13.00	88.00	32

Mètode	Variances	Pr >  t
Agrupat	Igual	0.0460

EVA - Basal						
Tractament	Nombre	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	Nombre
PRP	32	4.69	2.31	1.00	10.00	32
Corticoides	32	5.47	2.27	1.00	10.00	32

Mètode	Variances	Pr >  t
Agrupat	Igual	0.1771

També comparem els resultats del Constant basal de l'espatlla de tractament amb el resultat de l'espatlla contralateral. La comparació es realitza mitjançant la prova t de Student dintre de cada grup de tractament. Es troben diferències significatives tant en el grup de PRP com en el de Corticoides ( $p < 0,0001$ ).

Tractament	Variable	Mitjana	Desviació estàndard	Mínim	Màxim	N	Interval 95% inferior	Interval 95% superior
PRP	Basal	65.28	10.68	41.00	87.00	32	61.43	69.13
	Contralateral	80.47	11.84	45.00	97.00	32	76.20	84.74
Corticoides	Basal	61.69	12.10	29.00	89.00	32	57.32	66.05
	Contralateral	77.78	12.43	49.00	97.00	32	73.30	82.26

Tractament: PRP

Nombre	Mitjana	Desviació estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
32	-15.1875	12.3770	2.1880	-40.0000	5.0000

Mitjana	Interval 95%		Desviació estàndard	Interval 95% des. estàndard	
-15.1875	-19.6499	-10.7251	12.3770	9.9227	16.4549

DF	Valor t	Pr >  t
31	-6.94	<.0001

Tractament: Corticoides

Nombre	Mitjana	Desviació estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
32	-16.0938	15.1026	2.6698	-46.0000	21.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana		Desviació estàndard	Interval 95% des. estàndard	
-16.0938	-21.5388	-10.6487	15.1026	12.1078	20.0786

DF	Valor t	Pr >  t
31	-6.03	<.0001

A la llum d'aquests resultats podem afirmar que abans del tractament els dos

grups són comparables, sense diferències entre ells, pel que fa a les dades demogràfiques dels seus integrants. També pel que fa al dolor, la qualitat de vida o la funcionalitat mesurada amb el test de Constant. Únicament la mesura de funcionalitat del test DASH ofereix un resultat amb millor funcionalitat en el grup de Corticoides. Aquesta diferència es té en compte en l'anàlisi del canvi al final del seguiment.

### 6.3 Anàlisi del canvi

Per a totes les variables d'estudi s'observa una millora progressiva durant el seguiment. La taula següent mostra com evolucionen els resultats al llarg del seguiment.

		Setmanes														
		Basal			Setmana 4			Setmana 8			Setmana 16			Setmana 32		
		N	Mitjana	Desv. estàndard	N	Mitjana	Desv. estàndard	N	Mitjana	Desv. estàndard	N	Mitjana	Desv. estàndard	N	Mitjana	Desv. estàndard
<b>Constant</b>	<b>Tractament</b>															
	<b>PRP</b>	32	65.28	10.68	28	68.54	11.64	26	71.38	13.04	23	73.26	11.58	26	72.65	13.24
	<b>cortis</b>	32	61.69	12.10	26	69.08	8.06	25	68.36	11.93	23	71.52	8.37	26	73.00	9.69
<b>SF-12 FÍSIC</b>	<b>Tractament</b>															
	<b>PRP</b>	32	38.90	9.33	28	39.87	9.81	23	42.93	9.08	21	40.44	10.63	26	42.28	8.54
	<b>cortis</b>	32	36.31	9.20	23	38.93	8.36	23	38.86	6.92	21	37.99	8.67	24	39.82	9.61
<b>SF-12 MENTAL</b>	<b>Tractament</b>															
	<b>PRP</b>	32	48.02	12.09	28	48.99	10.65	23	49.94	9.70	21	51.09	9.07	26	49.99	10.27
	<b>cortis</b>	32	48.29	10.22	23	53.00	9.95	23	54.18	10.12	21	53.39	10.84	24	51.05	10.78
<b>DASH</b>	<b>Tractament</b>															
	<b>PRP</b>	32	40.25	18.08	28	35.11	22.69	26	28.85	18.93	23	30.87	21.31	27	29.74	21.25
	<b>cortis</b>	32	49.75	19.23	26	38.12	17.06	25	38.60	17.37	23	41.17	21.34	26	34.46	21.88
<b>EVA</b>	<b>Tractament</b>															
	<b>PRP</b>	32	4.69	2.31	28	4.46	2.56	26	3.42	2.23	23	3.43	2.50	27	3.30	2.43
	<b>cortis</b>	32	5.47	2.27	26	4.00	1.88	25	3.68	2.39	23	3.52	2.27	26	3.27	2.52

#### 6.3.1 Dolor

Dintre de cada grup de tractament, realitzem una comparativa del dolor abans del tractament i al final del seguiment amb la prova estadística de t de Student per dades aparellades. En el grup de PRP s'han trobat diferències significatives ( $p=0,0291$ ). També s'han trobat diferències entre la situació basal i a les 32 setmanes en el grup de Corticoides ( $p=0,0021$ ). Tant un tractament com l'altre han aconseguit millorar la situació basal pel que fa al dolor.

## PRP

N	Mitjana	Desv. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
27	-1.0741	2.4167	0.4651	-9.0000	2.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana	
-1.0741	-2.0301	-0.1181

DF	Valor t	Pr >  t
26	-2.31	0.0291

## Corticoides

N	Mitjana	Desv. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
26	-2.1538	3.1962	0.6268	-9.0000	5.0000

Mitjana	Interval 95%	
-2.1538	-3.4448	-0.8629

DF	Valor t	Pr >  t
25	-3.44	0.0021

També comparem la diferència de dolor al final del seguiment dels dos grups de tractament. No hi ha diferències entre els dos tractaments analitzant les dades crues ( $p=0.9684$ ) o ajustades pels valors basals ( $p=0.6123$ ).

### Diferència a la setmana 32 sense ajustar

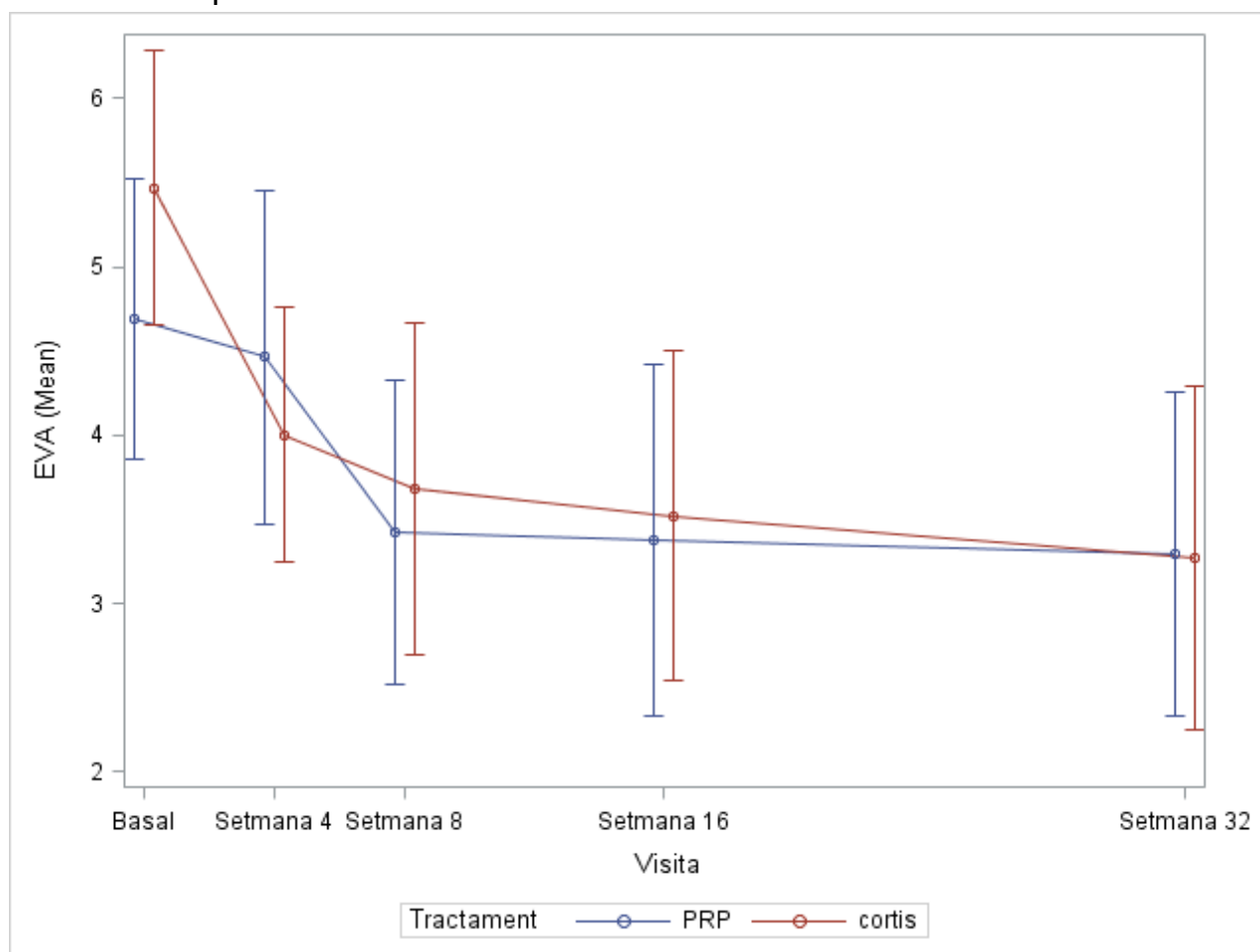
Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		3.2963	2.3347	4.2579	0.9684
Corticoides		3.2692	2.2502	4.2882	
Dif (1-2)	Agrupat	0.0271	-1.3389	1.3931	

### Diferència a la setmana 32 ajustada

Tractament	Mètode	Mitjana	95% CL Mean		Pr >  t
PRP		3.558524	2.602150	4.514897	0.6123
cortis		3.212079	2.238350	4.185808	
Dif (1-2)	Pooled	0.346445	-1.018399	1.711288	



## Gràfic de les puntuacions EVA



### 6.3.2 Qualitat de vida

La qualitat de vida la mesurem amb el qüestionari SF-12 que ens dóna informació de l'esfera física i també de la psicològica de les persones.

Pel que fa al SF-12 Físic, hem comparat la situació basal amb la del final del seguiment dintre de cada grup de tractament. No es troben diferències significatives ni en el grup de PRP ( $p=0,2604$ ) ni en el grup de Corticoides ( $p=0,1462$ ). D'alguna forma els tractaments no han aconseguit millorar els aspectes físics de la qualitat de vida dels pacients.

## PRP

N	Mitjana	Des. estàndard	Std Err	Mínim	Màxim
26	1.9711	8.7276	1.7116	-15.9074	24.5565

Mean	95% CL Mean	
1.9711	-1.5541	5.4963

DF	t Value	Pr >  t
25	1.15	0.2604

## Corticoides

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
24	3.5383	11.5244	2.3524	-13.2126	36.1669

Mitjana	Interval 95% mitjana	
3.5383	-1.3280	8.4046

DF	Valor t	Pr >  t
23	1.50	0.1462

També comparem la diferència a la puntuació SF-12 Físic al final del seguiment dels dos grups de tractament. No hi ha diferències entre els dos tractaments analitzant les dades crues ( $p=0,3434$ ) o ajustades pels valors basals ( $p=0,6658$ ).

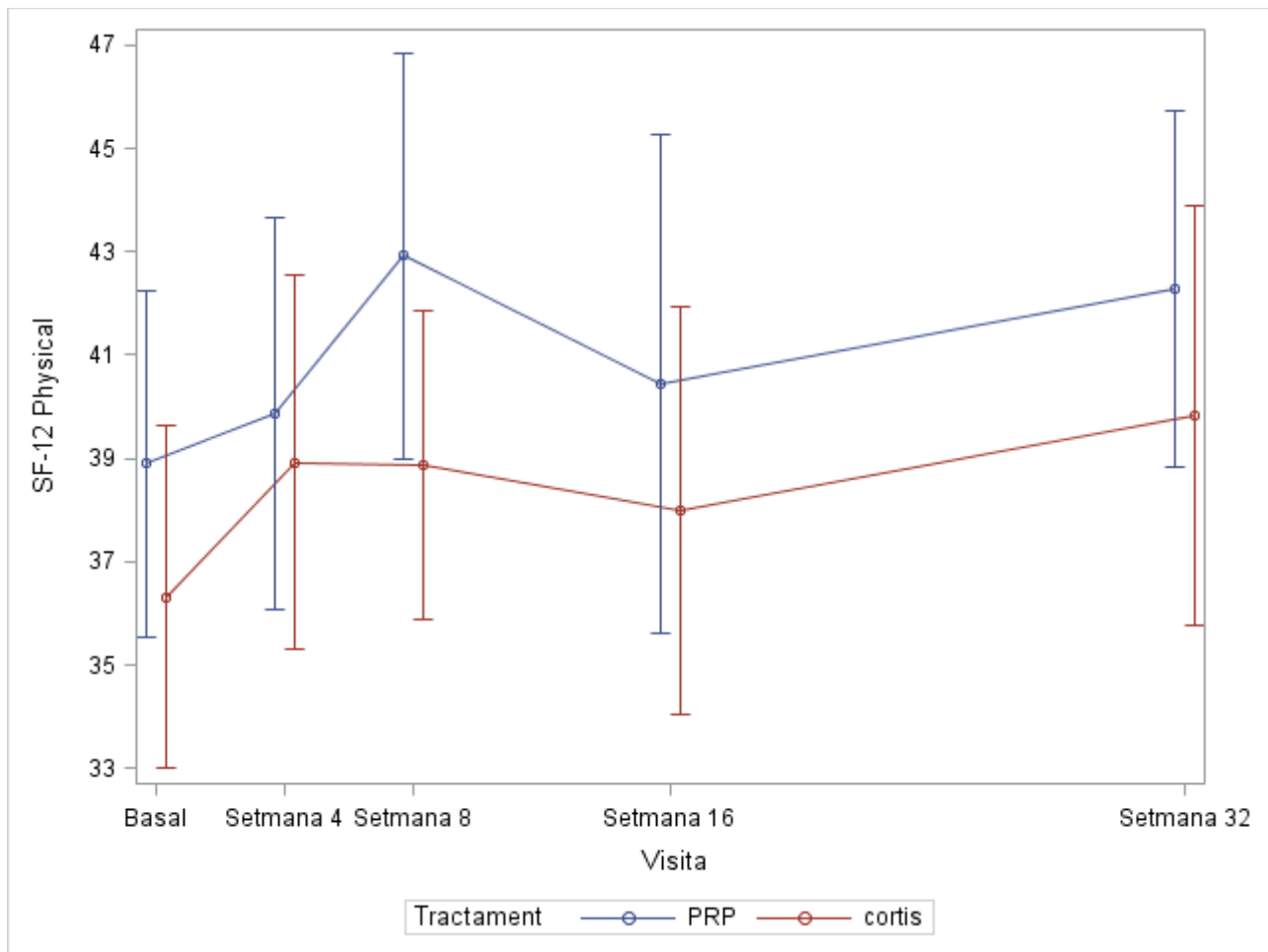
## Diferència a la setmana 32 sense ajustar

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		42.2813	38.8311	45.7315	0.3434
Corticoides		39.8241	35.7644	43.8837	
Dif (1-2)	Agrupat	2.4573	-2.7058	7.6203	

## Diferència a la setmana 32 ajustada

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		41.349927	37.906576	44.793279	0.6658
cortis		40.270897	36.650051	43.891742	
Dif (1-2)	Agrupat	1.079031	-3.917688	6.075749	

## Gràfic de les puntuacions SF-12 Físic



Pel que fa al SF-12 Mental, hem comparat la situació basal amb la del final del seguiment dintre de cada grup de tractament. No es troben diferències significatives ni en el grup de PRP ( $p=0,28$ ) ni en el grup de Corticoides ( $p=0,1066$ ). D'alguna forma els tractaments no han aconseguit millorar els aspectes mentals de la qualitat de vida dels pacients.

## PRP

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
26	2.2710	10.4871	2.0567	-17.8041	30.3032

Mitjana	Interval 95% mitjana	
2.2710	-1.9648	6.5069

DF	Valor t	Pr >  t
25	1.10	0.2800

## Corticoides

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
24	3.8477	11.2239	2.2911	-13.5483	28.7051

Mitjana	Interval 95% mitjana	
3.8477	-0.8917	8.5872

DF	Valor t	Pr >  t
23	1.68	0.1066

També comparem la diferència a la puntuació SF-12 Mental al final del seguiment dels dos grups de tractament. No hi ha diferències entre els dos tractaments analitzant les dades crues ( $p=0,7224$ ) o ajustades pels valors basals ( $p=0,6154$ ).

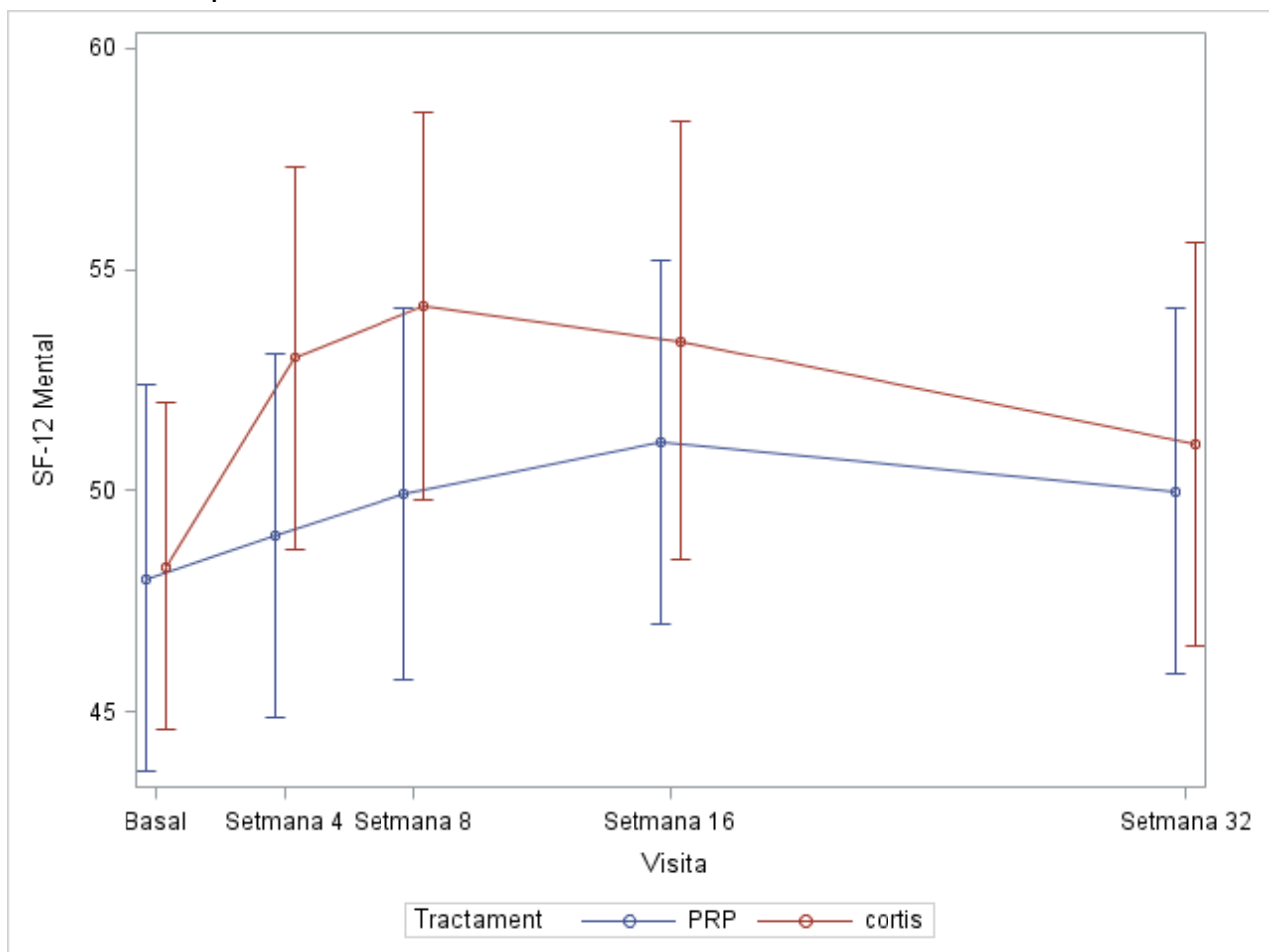
Diferència a la setmana 32 sense ajustar

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		49.9892	45.8407	54.1376	0.7224
Corticoides		51.0532	46.4994	55.6069	
Dif (1-2)	Agrupat	-1.0640	-7.0514	4.9234	

## Diferència a la setmana 32 ajustada

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		49.869692	46.269445	53.469939	0.6154
Corticoides		51.175628	47.427970	54.923287	
Dif (1-2)	Agrupat	-1.305936	-6.502736	3.890863	

## Gràfic de les puntuacions SF-12 Mental



### 6.3.3 DASH

La millora de la funcionalitat de l'espatlla i globalment de l'extremitat superior és un dels objectius del tractament de la tendinosi del manegot rotador. En aquest estudi hem valorat la millora de la funcionalitat, proporcionada pels tractaments,

mitjançant el qüestionari DASH i el test de Constant. El qüestionari DASH ens dóna una valoració subjectiva del funcionament global de tota l'extremitat. Hem analitzat el canvi entre la situació basal i el final del seguiment per cada tractament amb la prova t de Student. Tant en el grup de PRP ( $p=0,0103$ ) com en el de Corticoides ( $p=0,0002$ ) s'han detectat diferències significatives. Tots dos tractaments han aconseguit millorar la funcionalitat global de l'extremitat afecta.

#### PRP

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
27	-7.0000	13.1412	2.5290	-40.0000	15.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana	
-7.0000	-12.1985	-1.8015

DF	Valor t	Pr >  t
26	-2.77	0.0103

#### Corticoides

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
26	-16.5000	19.5208	3.8283	-56.0000	15.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana	
-16.5000	-24.3846	-8.6154

DF	Valor t	Pr >  t
25	-4.31	0.0002

També comparem la diferència en la puntuació DASH al final del seguiment dels dos grups de tractament. No hi ha diferències entre els dos tractaments analitzant les dades crues ( $p=0,4293$ ) o ajustades pels valors basals ( $p=0,1665$ ).

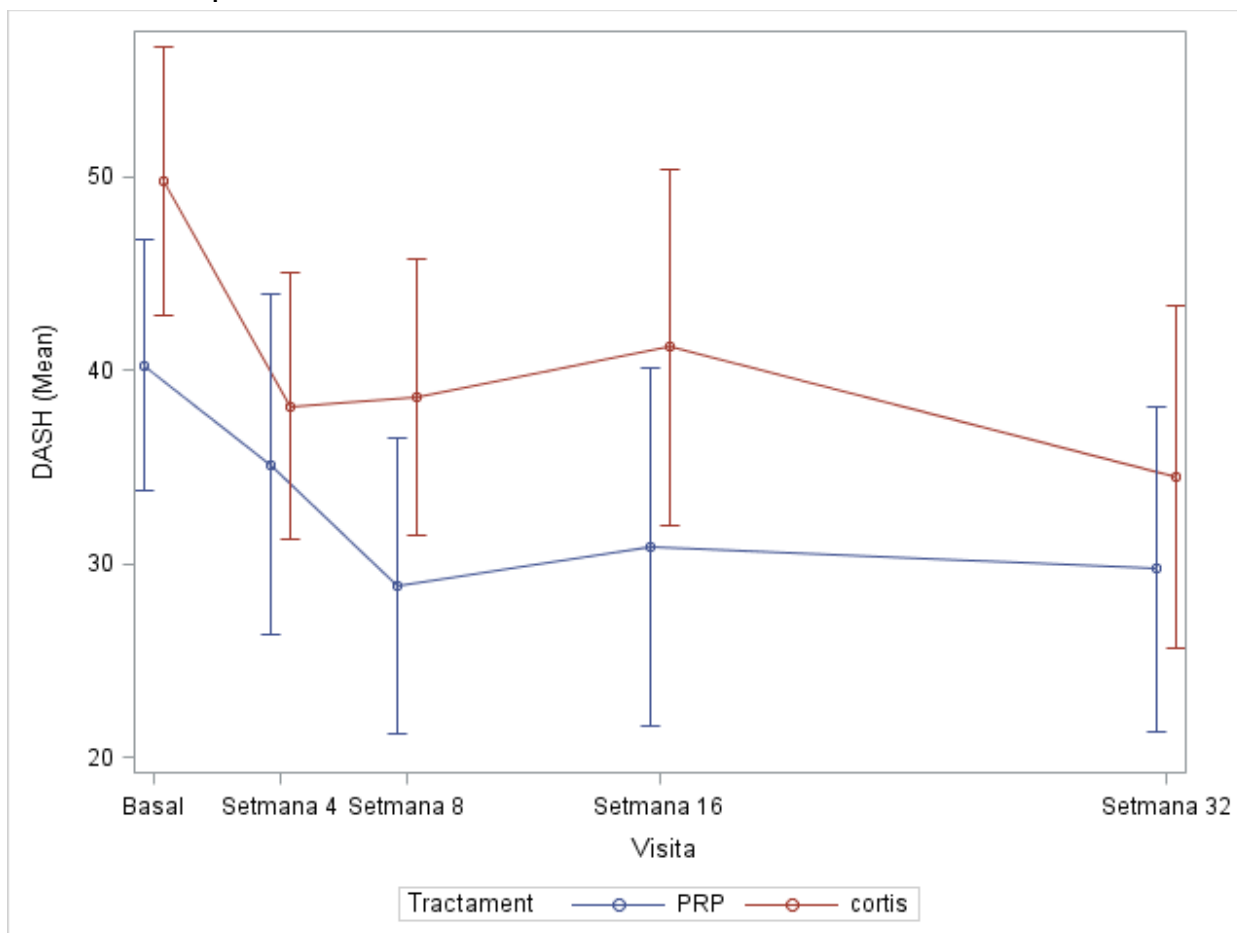
Diferència a la setmana 32 sense ajustar

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		29.7407	21.3329	38.1486	0.4293
cortis		34.4615	25.6240	43.2991	
Dif (1-2)	Agrupat	-4.7208	-16.6156	7.1740	

Diferència a la Setmana 32 ajustada

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		36.522672	29.667975	43.377368	0.1665
cortis		29.668754	22.655071	36.682437	
Dif (1-2)	Agrupat	6.853917	-2.953152	16.660987	

Gràfic de les puntuacions DASH



### 6.3.4 Constant

Analitzem com ha canviat el resultat de la prova de Constant entre la situació basal i la setmana 32 dintre de cada grup de tractament. En el grup de PRP la prova t de Student per dades aparellades demostra canvis estadísticament significatius ( $p=0,0194$ ). En el grup de Corticoides la mateixa prova demostra igualment canvis significatius ( $p<0,0001$ ). Per tant, podem dir que tots dos tractaments han aconseguit millorar la funcionalitat de l'espatlla valorada amb les puntuacions a la prova de Constant.

#### PRP

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
26	5.9615	12.1638	2.3855	-31.0000	29.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana	
5.9615	1.0485	10.8746

DF	Valor t	Pr >  t
25	2.50	0.0194

#### Corticoides

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
26	12.8077	12.6808	2.4869	-19.0000	36.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana	
12.8077	7.6858	17.9296

DF	Valor t	Pr >  t
25	5.15	<.0001

i	jj	Diferència entre mitjanes	95% límits de confiança per a les dues mitjanes		
1	2	-6.846154	-13.767785	0.075477	



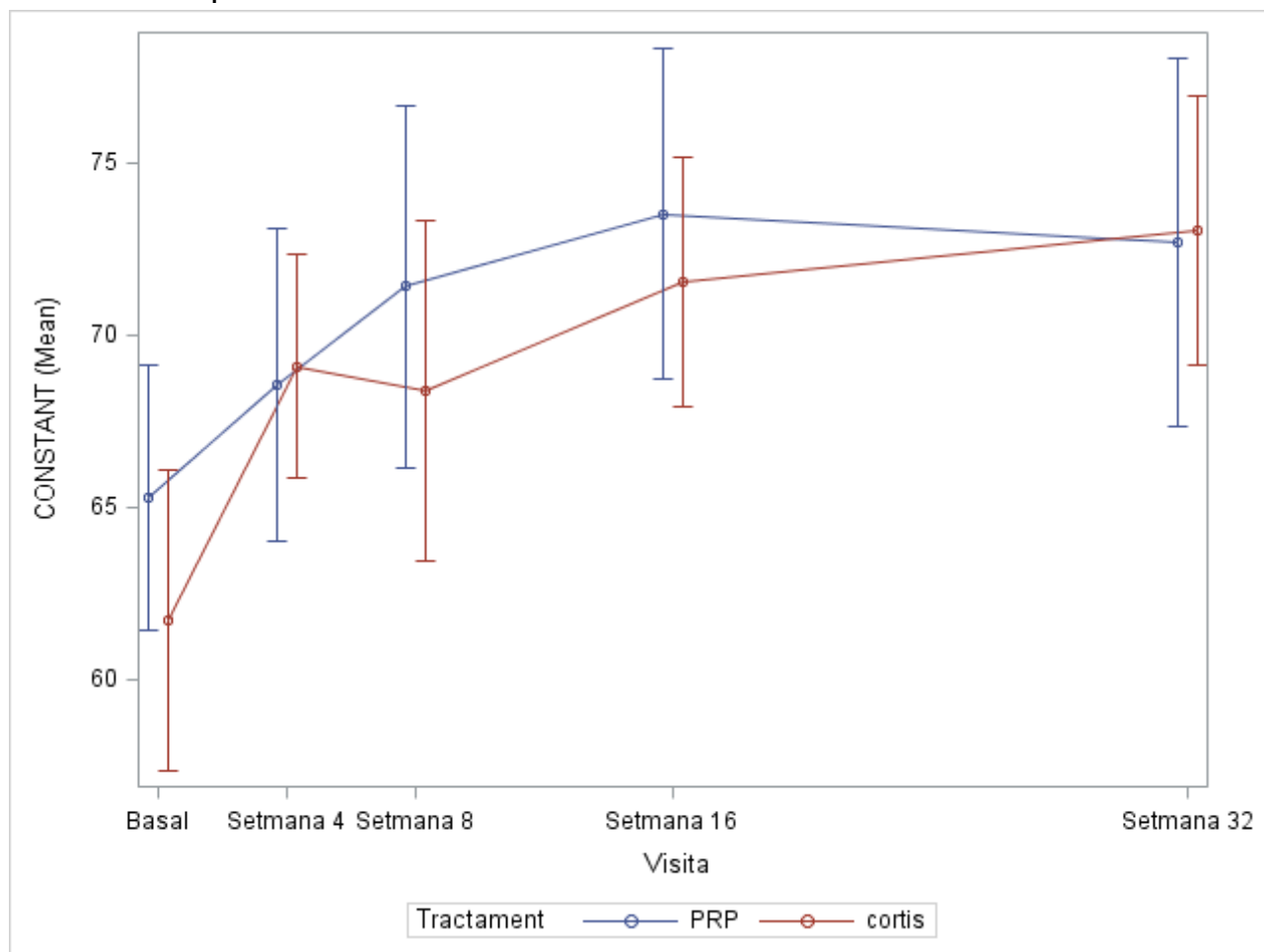
Quan comparem els resultats del Constant dels dos grups de tractament a les 32 setmanes, per mirar d'aclarir si un tractament és superior a l'altre, no trobem diferències significatives estadísticament. No hi han diferències pels valors crus del Constant ( $p=0,9147$ ).

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		72.6538	67.3077	78.0000	0.9147
Corticoides		73.0000	69.0856	76.9144	
Dif (1-2)	Agrupat	-0.3462	-6.8082	6.1158	

Tampoc hi han diferències pels valors ajustat segons els valors basals ( $p=0,2975$ ).

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		70.551812	66.076771	75.026852	0.2975
Corticoides		73.838366	69.441816	78.234917	
Dif (1-2)	Agrupat	-3.286555	-9.559963	2.986853	

## Gràfic de les puntuacions Constant



També hem comparat els resultats de la prova de Constant de l'espatlla afectada a les 32 setmanes amb els de l'espatlla contralateral abans d'iniciar el tractament.

TTO	Variable	Mitjana	Des. estàndard	Mínim	Màxim	N	Interval 95% inferior	Interval 95% superior
PRP	Setmana 32	72.65	13.24	37.00	94.00	26	67.31	78.00
	Contralateral	80.47	11.84	45.00	97.00	32	76.20	84.74
cortis	Setmana 32	73.00	9.69	51.00	86.00	26	69.09	76.91
	Contralateral	77.78	12.43	49.00	97.00	32	73.30	82.26

Pel que fa al tractament amb PRP les diferències són significatives ( $p=0,0035$ ). Això es pot interpretar com que el tractament no ha aconseguit normalitzar la funció de l'espatlla afecta de la tendinosi del manegot rotador. Sempre assumint que l'espatlla contralateral està lliure de malaltia.

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
26	-9.3846	14.8407	2.9105	-60.0000	19.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana		Des. estàndard	Interval 95% des. estàndard	
-9.3846	-15.3789	-3.3903	14.8407	11.6389	20.4862

DF	Valor t	Pr >  t
25	-3.22	0.0035

En el cas del tractament amb Corticoides no es troben diferències significatives entre la puntuació Constant de l'espatlla afecta al final del seguiment i les puntuacions de l'espatlla contralateral ( $p=0,061$ ). Això es pot interpretar com que el tractament amb Corticoides ha aconseguit anul·lar les diferències funcionals que existien entre l'espatlla afecta i la sana abans del tractament.

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
26	-5.0385	13.1316	2.5753	-39.0000	20.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana		Des. estàndard	Interval 95% des. estàndard	
-5.0385	-10.3424	0.2655	13.1316	10.2985	18.1270

DF	Valor t	Pr >  t
25	-1.96	0.0617

A la llum d'aquests resultats podem dir que els dos tractaments milloren la puntuació Constant dels pacients i que no hi han diferències significatives entre els dos tractaments pel que fa a aquestes puntuacions Constant de funcionalitat. Ara bé, el tractament amb PRP no aconsegueix una millora suficient com per equiparar les puntuacions del test de Constant de l'espatlla tractada i la contralateral sana. En contrapartida, el tractament amb Corticoides sí ho aconsegueix.

#### 6.3.4.1 Subgrups per dominància

Hem realitzat anàlisis de subgrups per mirar d'obtenir més informació útil. Així hem analitzat la influència de la dominància o el gènere en cada un dels grups de tractament.

Si realitzem les mateixes comparacions dels resultats del Constant però només tenint en compte les espatlles dominants, la significació estadística no varia gaire. Primer comparem dintre de cada grup de tractament els valors basals amb els de la setmana 32. No hi ha diferències en el grup de PRP ( $p=0,094$ ) mentre que sí que trobem diferències en el grup de Corticoides ( $p=0,006$ ).

## PRP

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
9	7.5556	11.9594	3.9865	-10.0000	29.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana	
7.5556	-1.6373	16.7484

DF	Valor t	Pr >  t
8	1.90	0.0947

## Corticoides

N	Mitjana	Des. estàndard	Std Err	Mínim	Màxim
16	11.6875	14.8401	3.7100	-19.0000	36.0000

Mitjana	95% CL Mean	
11.6875	3.7798	19.5952

DF	t Value	Pr >  t
15	3.15	0.0066

Tot i que aquestes dades mostren que si només analitzem els braços tractats dominants el PRP no millora la situació basal mentre que els cortis sí que ho fan; en comparar un grup amb l'altre, al final del seguiment no es troben diferències significatives, ni amb els valors crus ( $p=0,69$ ) ni ajustats pels valors basals ( $p=0,93$ ).

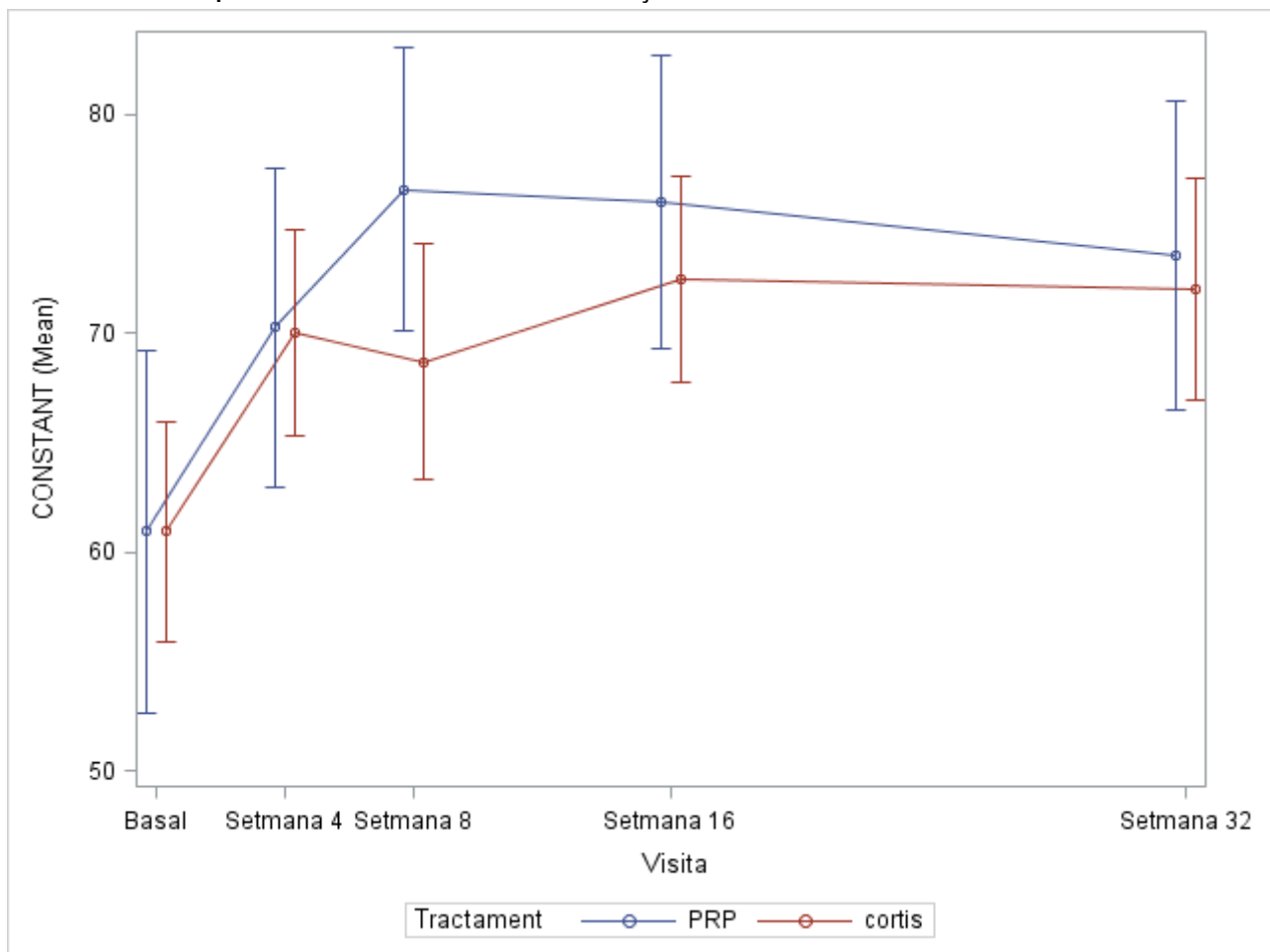
## Diferència a la setmana 32 sense ajustar

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		73.5556	66.5094	80.6017	0.6935
Corticoides		72.0000	66.9636	77.0364	
Dif (1-2)	Agrupat	1.5556	-6.5066	9.6177	

Diferència a la setmana 32 ajustada pels valors basals

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		72.324746	65.566555	79.082937	0.9305
Corticoides		71.968838	67.010531	76.927144	
Dif (1-2)	Agrupat	0.355908	-8.026093	8.737910	

Constant - Espatlla en tractament si braç dominant



Si realitzem les mateixes comparacions dels resultats del Constant però només tenint en compte les espatlles no dominants, els resultats estadístic són iguals pel que fa a significació que per a les espatlles dominants. En comparar, dintre de cada grup de tractament, els valors basals amb els de la setmana 32 no hi ha

diferències per al grup de PRP ( $p=0,1121$ ) mentre que sí que trobem diferències en el grup de Corticoides ( $p=0,0004$ ).

#### PRP

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
17	5.1176	12.5493	3.0437	-31.0000	20.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana	
5.1176	-1.3346	11.5699

DF	Valor t	Pr >  t
16	1.68	0.1121

#### Corticoides

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
10	14.6000	8.5920	2.7170	-1.0000	26.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana	
14.6000	8.4537	20.7463

DF	Valor t	Pr >  t
9	5.37	0.0004

En comparar un grup amb l'altre, al final del seguiment, no es troben diferències significatives ni amb els valors crus ( $p=0,659$ ) ni ajustats pels valors basals ( $p=0,99$ ).

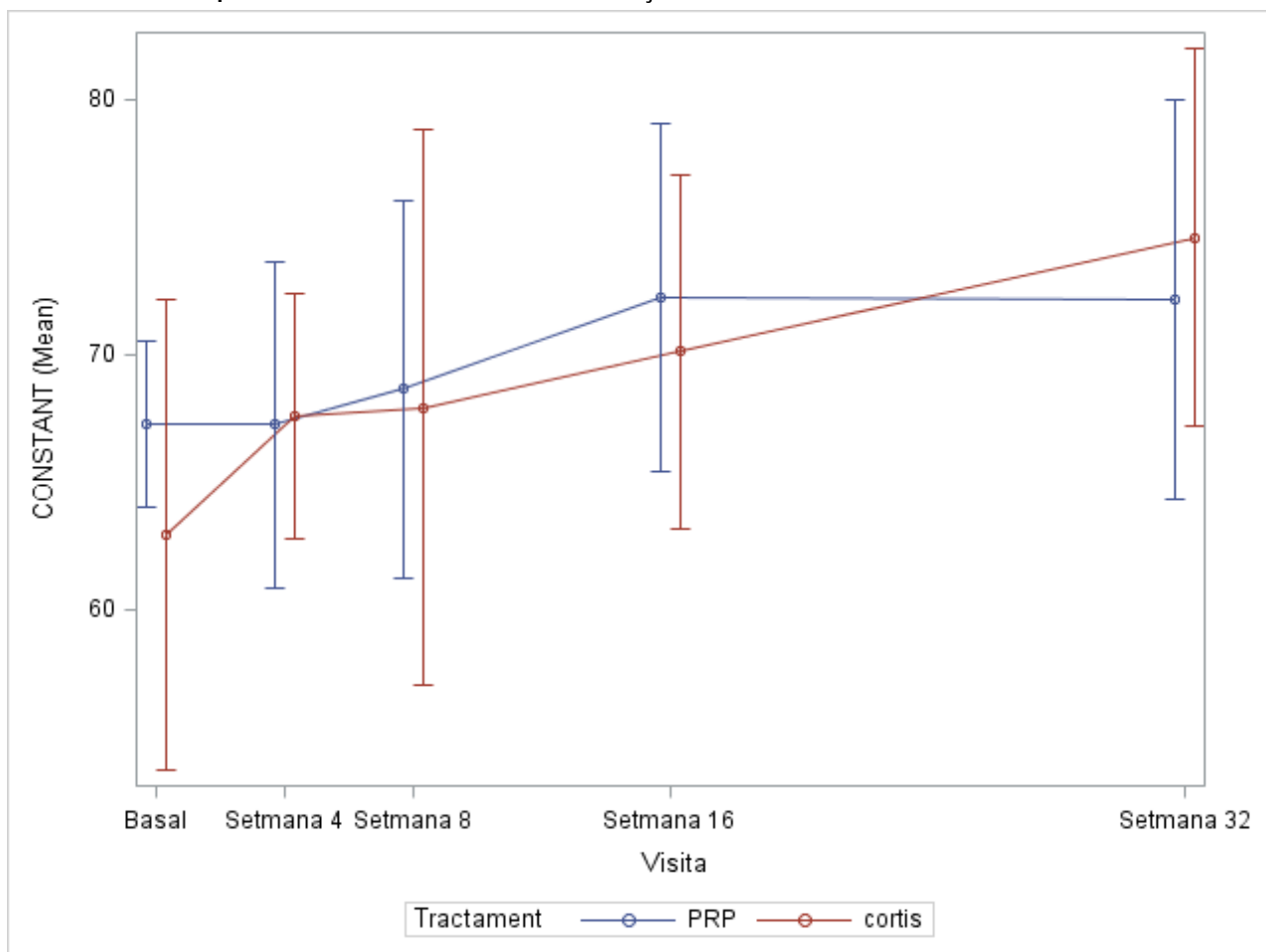
#### Diferència a la setmana 32 sense ajustar

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		72.1765	64.3615	79.9914	0.6599
Corticoides		74.6000	67.1872	82.0128	
Dif (1-2)	Agrupat	-2.4235	-13.6330	8.7859	

## Diferència a la setmana 32 ajustada pels valors basals

Tractament	Mètode	Mitjana	95% CL Mean		Pr >  t
PRP		69.0701191	63.062427	75.077811	0.0990
Corticoides		77.2557565	69.451375	85.060139	
Dif (1-2)	Pooled	-8.185637	-18.034533	1.663258	

## Constant - Espatlla en tractament No braç dominant



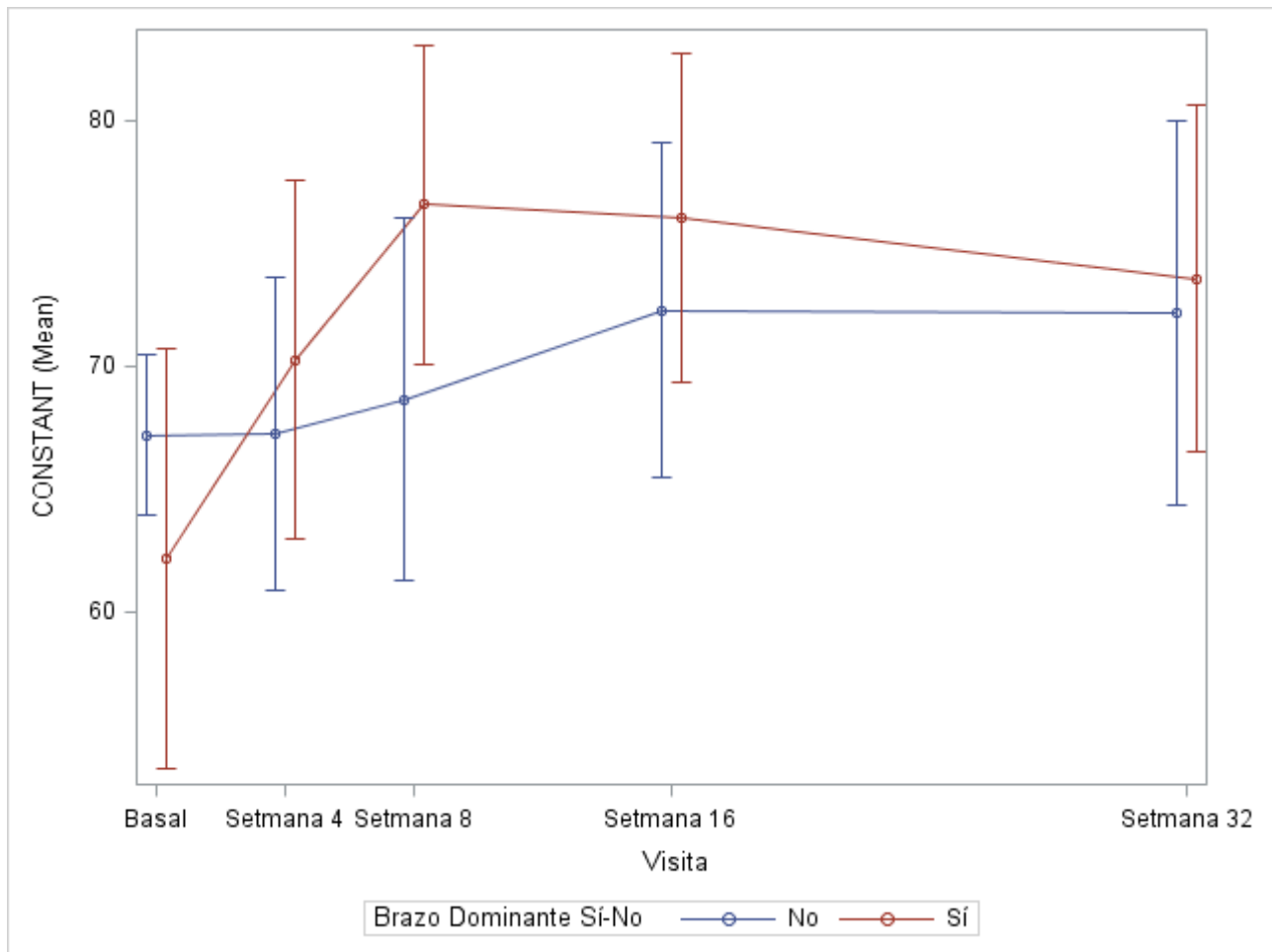
Quan analitzem dintre de cada grup de tractament els resultats del Constant per l'espatlla dominant i la no dominant tampoc trobem diferències. En el grup de PRP no hi ha diferències ( $p=0,6747$ ) entre l'espatlla tractada dominant i la no dominant al final del seguiment.



PRP

Braç dominant Sí-No	Mitjana Constant	
No	71.7409840	<b>Pr &gt;  t </b>
Sí	73.7896486	0.6747

Constant- PRP/ Braç dominant

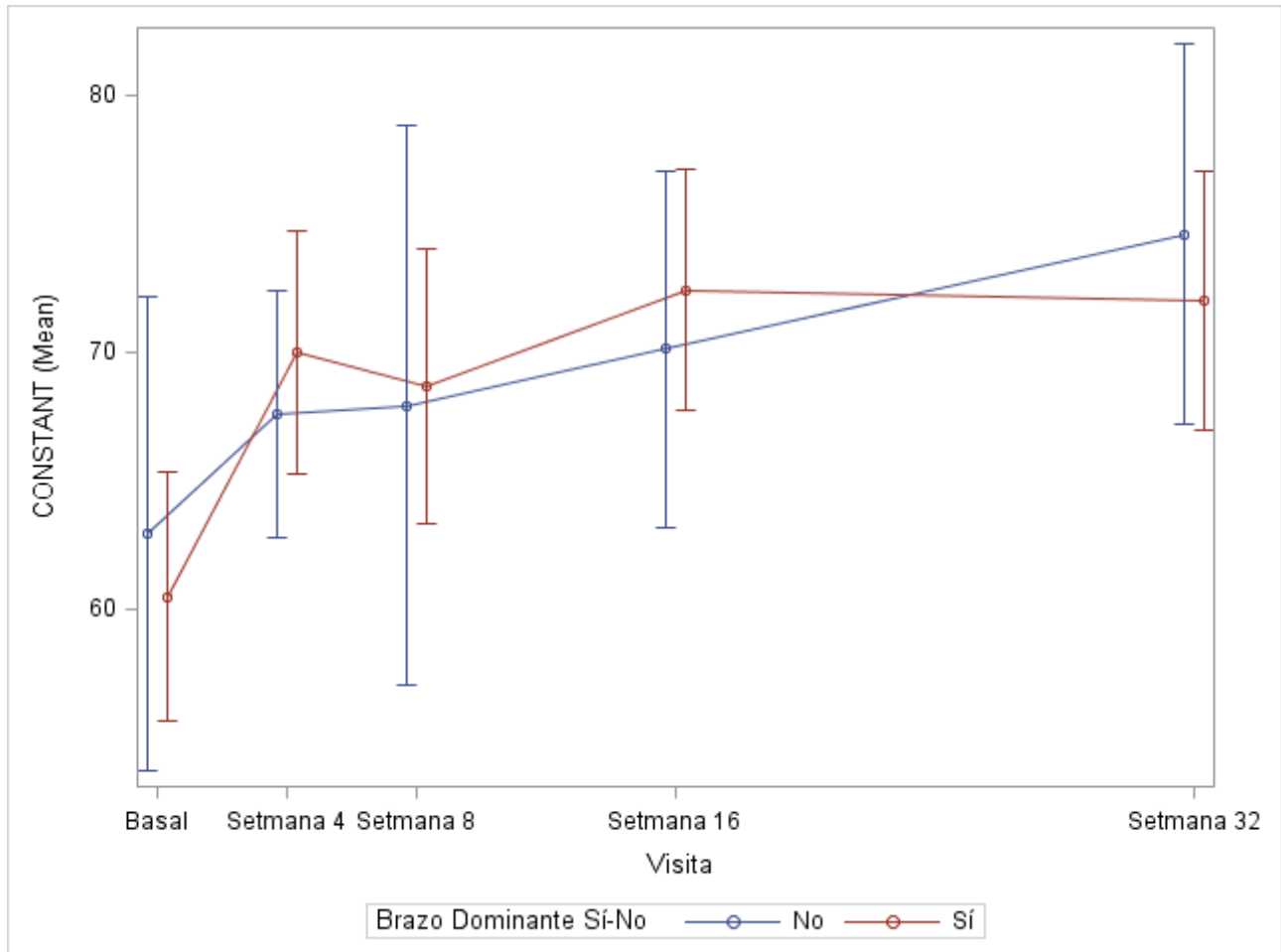


En el grup de Corticoides no hi ha diferències ( $p=0,4589$ ) entre l'espatlla tractada dominant i la no dominant al final del seguiment.

## Corticoides

Braç dominant Sí-No	Mitjana Constant	Pr >  t
No	74.7149125	
Sí	72.0018293	0.4589

## Constant-Corticoides/Braç dominant



### 6.3.4.2 Subgrups per gènere

També analitzem subgrups per gènere. En el cas del homes no hi ha diferències dintre de cada grup de tractament entre la situació basal i al final del seguiment pèl que fa al Constant.

## PRP

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
9	1.5556	16.5387	5.5129	-31.0000	20.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana		DF	Valor t	Pr >  t
1.5556	-11.1572	14.2683	8	0.28	0.7850

## Corticoides

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
5	15.8000	13.4239	6.0033	-5.0000	30.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana		DF	Valor t	Pr >  t
15.8000	-0.8679	32.4679	4	2.63	0.0581

Quan comparem els resultats del constant dels homes del grup de tractament PRP amb els del grup de Corticoides tampoc trobem diferències. Ni pels valors crus ( $p=0,7768$ ) ni pels valors ajustat amb els valors basals ( $p=0,3542$ ).

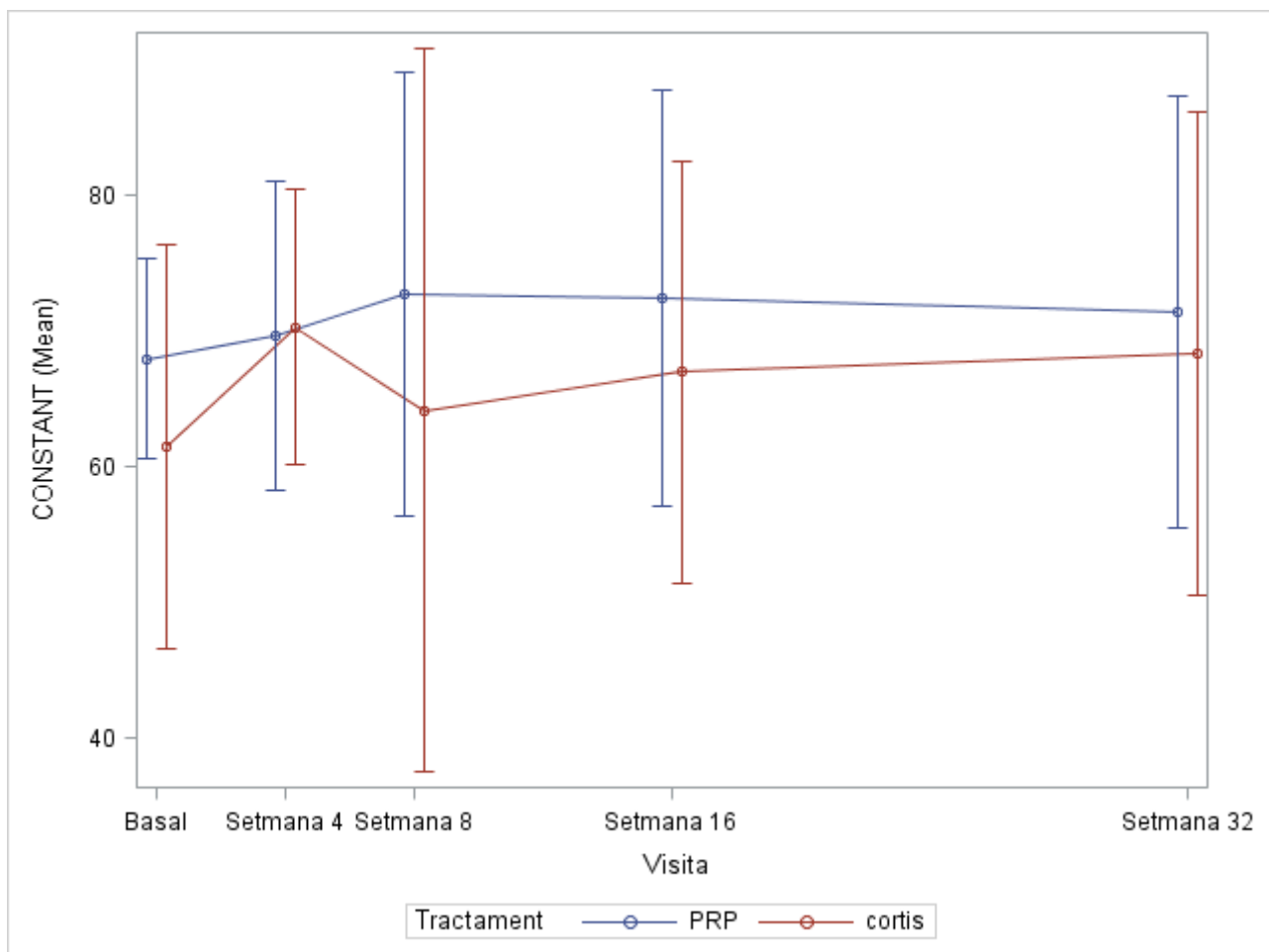
## Diferència a la setmana 32 sense ajustar

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		71.4444	55.5184	87.3705	0.7768
Corticoides		68.4000	50.6308	86.1692	
Dif (1-2)	Agrupat	3.0444	-19.8356	25.9245	

## Diferència a la setmana 32 ajustada

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		63.3928469	48.846460	77.939234	0.3542
Corticoides		74.5639148	53.471262	95.656567	
Dif (1-2)	Agrupat	-11.171068	-36.793273	14.451137	

## Constant - Homes



En el cas de les dones sí que hi ha diferències entre la situació basal i al final del seguiment pel que fa al Constant. Aquestes diferències són significatives en els dos grups de tractament.

## PRP

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
17	8.2941	8.8159	2.1382	-5.0000	29.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana	
8.2941	3.7614	12.8268

DF	Valor t	Pr >  t
16	3.88	0.0013

## Corticoides

N	Mitjana	Des. estàndard	Error estàndard	Mínim	Màxim
21	12.0952	12.7354	2.7791	-19.0000	36.0000

Mitjana	Interval 95% mitjana	
12.0952	6.2982	17.8923

DF	Valor t	Pr >  t
20	4.35	0.0003

Quan comparem els resultats del Constant de les dones del grup de tractament PRP amb els del grup de Corticoides no trobem diferències. Ni pels valors crus ( $p=0,7616$ ) ni pels valors ajustats amb els valors basals ( $p=0,5547$ ).

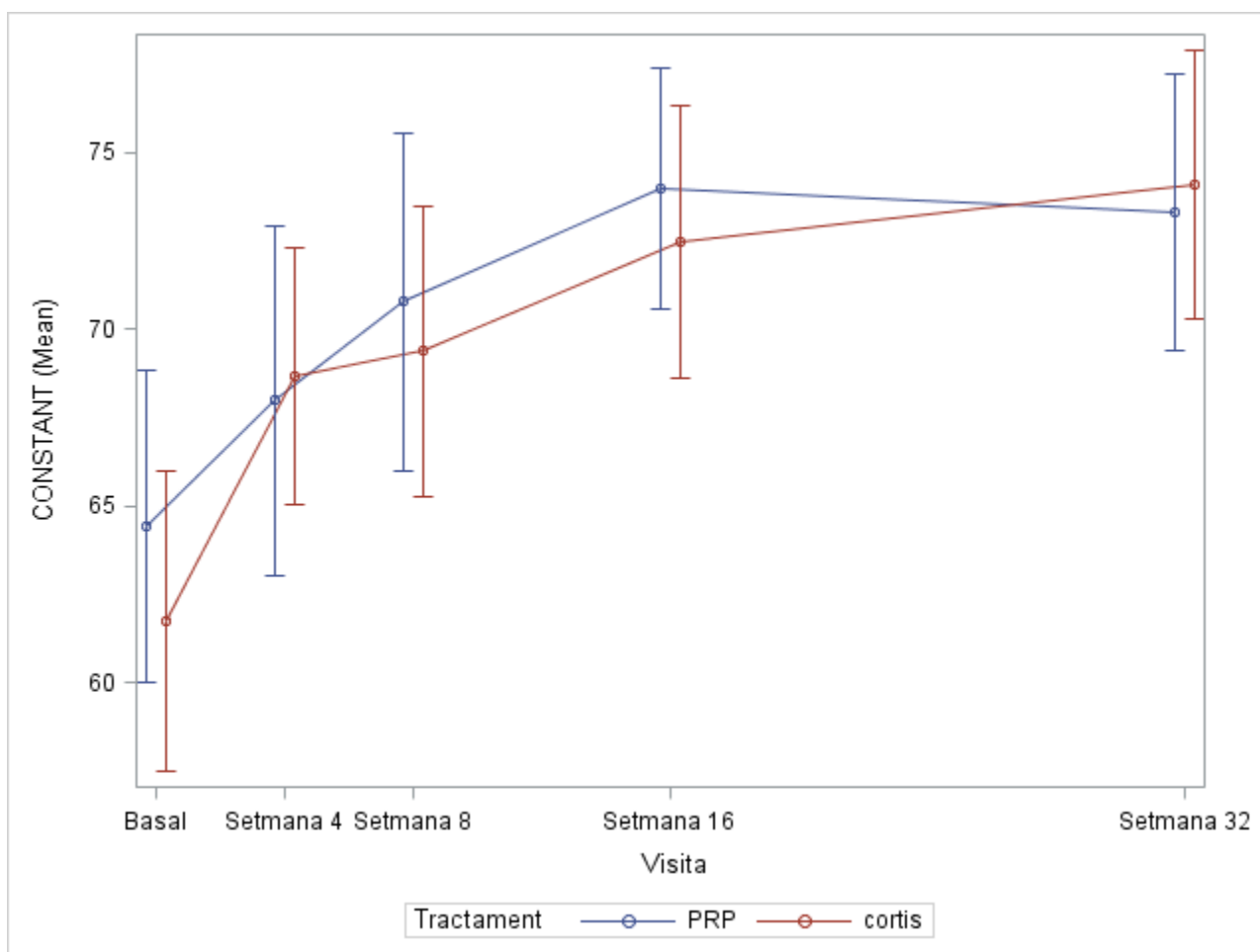
Diferència a la setmana 32 sense ajustar

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		73.2941	69.3837	77.2046	0.7616
Corticoides		74.0952	70.2898	77.9007	
Dif (1-2)	Agrupat	-0.8011	-6.1167	4.5145	

## Diferència a la setmana 32 ajustada

Tractament	Mètode	Mitjana	Interval 95% mitjana		Pr >  t
PRP		72.652923	68.715905	76.589942	0.5547
Corticoides		74.202190	70.687545	77.716837	
Dif (1-2)	Agrupat	-1.549268	-6.826848	3.728313	

## CONSTANT - Dones

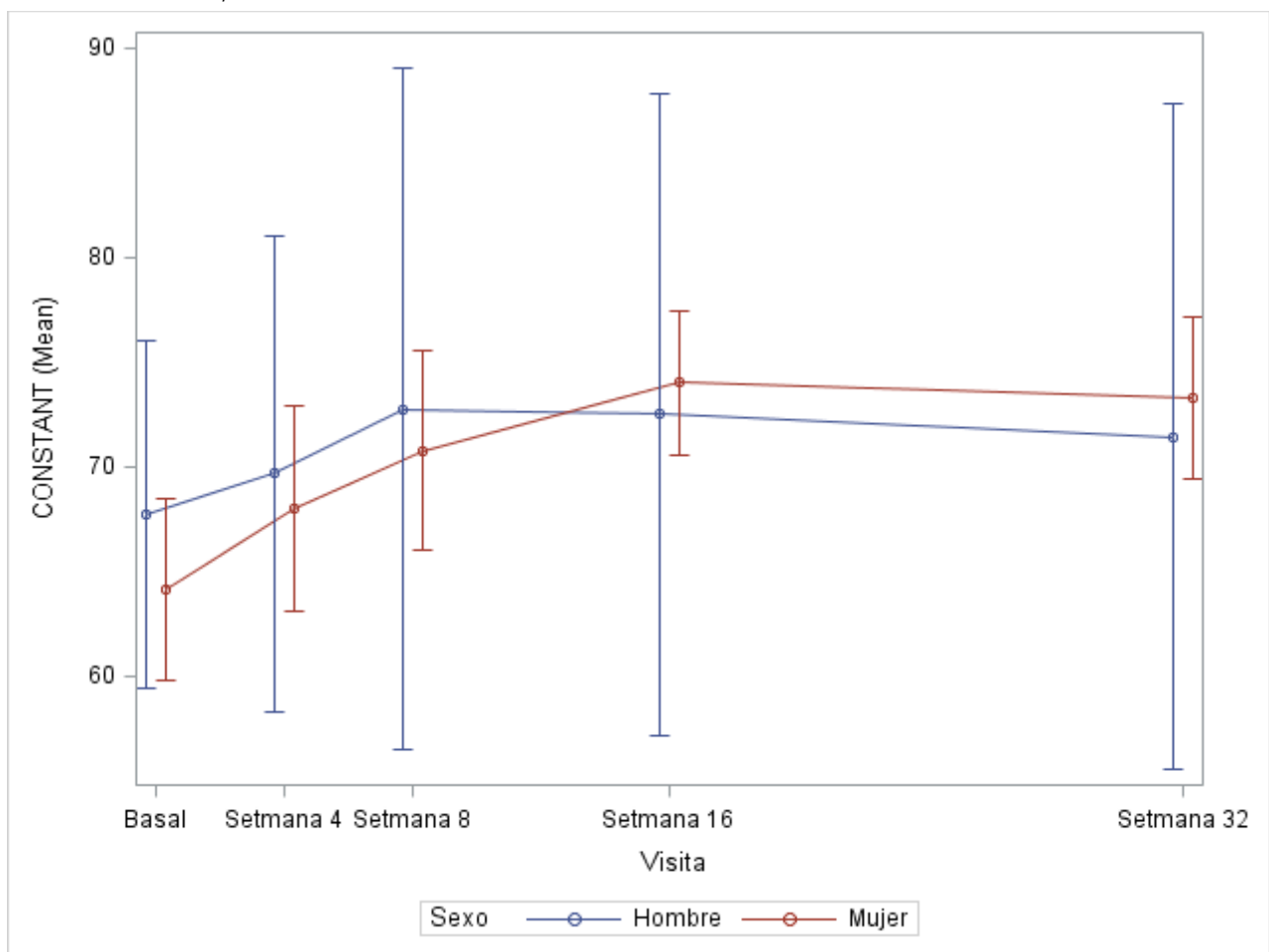


Quan analitzem dintre de cada grup de tractament els resultats del Constant per gènere (homes o dones) tampoc trobem diferències. En el grup de PRP no hi ha diferències ( $p=0,1855$ ) entre homes o dones al final del seguiment.

PRP

Gènere	Mitjana Constant	Pr >  t
Home	67.2761466	0.1855
Dona	73.9486213	

Constant-PRP/Gènere

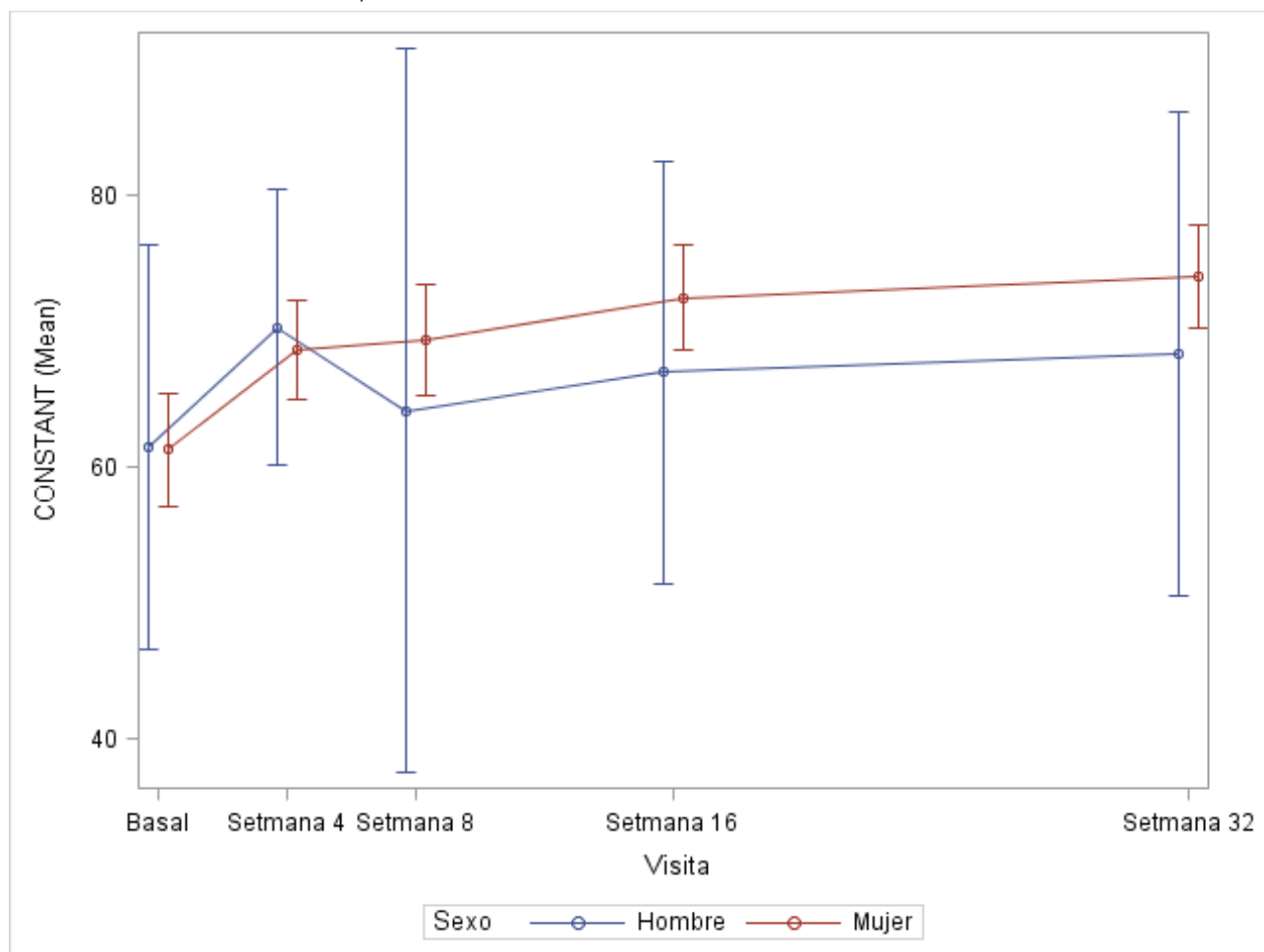


En el grup de Corticoides tampoc hi ha diferències en els valors dels Constant entre dones i homes (p=0,8).

## Corticoides

Gènere	Mitjana Constant	Pr >  t
Home	72.6106473	0.8003
Dona	73.9511825	

### Constant- Corticoides /Gènere











## 7 DISCUSSIÓ

La tendinitis crònica o tendinosi del manegot rotador és una patologia d'alta prevalença en la població adulta (2). Representa un percentatge no menyspreable de baixes laborals temporals i comporta una disminució de la qualitat de vida important (15).

Pot ser causada per microtraumatisme repetit en una petita proporció de casos (10). La majoria es produeixen per una disminució en la capacitat de cicatrització dels tendons. Les microlesions provocades durant les activitats de la vida quotidiana i el procés degeneratiu relacionat amb l'edat (20) alteren l'estructura tendinosa i desencadenen la cascada patològica. En aquest context, sembla lògic aportar substàncies que activin i modulin la cicatrització dels tendons. En aquest sentit, el plasma ric en plaquetes (PRP) és un ultraconcentrat de sang perifèrica amb alt contingut en factors de creixement (30). Tal com demostren diversos estudis experimentals, el PRP i els seus factors de creixement afavoreixen la cicatrització dels teixits (55). S'ha emprat el PRP per tractar tendinitis en diverses localitzacions, epicondilitis (90,91), tendinitis rotuliana (84), tendinitis aquília (86). També la tendinopatia del manegot rotador ha estat tractada amb PRP (108,109) amb resultats diversos. La majoria de treballs avaluen l'ús del PRP com a teràpia adjuvant a la cirurgia en ruptures de manegot (95,96,99,100,105). Els treballs de revisió i metaanàlisi amb millor evidència no poden recomanar el seu ús de forma rutinària i massiva (110,115,119). Especial interès té la teràpia amb PRP en estadis previs a la ruptura dels tendons del manegot rotador en un intent de canviar la història natural de la malaltia i evitar la cirurgia. En aquesta línia de treball, estudis de sèries de casos (106,107) troben millores clíniques pel que fa a

dolor i funcionalitat. Ara bé, no són estudis amb grups control.

El nostre treball es fonamenta en un estudi prospectiu amb grup control aleatoritzat. Mesurem el dolor (EVA), la qualitat de vida (SF-12) i la funcionalitat (DASH, Constant) de l'espatlla tractada en la situació inicial i durant un període de 32 setmanes de seguiment. Tots dos tractaments (PRP i Corticoides) injectats a l'espai subacromial aconseguixen millores significatives en tots els paràmetres mesurats respecte a la situació inicial. Ara bé, no trobem diferències significatives en comparar els resultats obtinguts pel PRP o els Corticoides al final del seguiment. Ni pel dolor, ni la qualitat de vida ni la funcionalitat de l'espatlla. També comparem la situació de l'espatlla tractada al final del seguiment amb la de la contralateral sana. El tractament amb Corticoides aconseguix anul·lar les diferències entre l'espatlla amb tendinosi i l'espatlla sana, mentre que el tractament amb PRP no. També analitzem la influència de la dominància o el gènere en els resultats, sense que es trobin diferències entre els dos tractaments al final del seguiment. Ara bé, en el col·lectiu d'homes, cap dels tractaments aconseguix millores significatives comparant la situació inicial amb la final. En el grup de dones sí.

Hem acomplert els objectius plantejats pel que fa a la inclusió de pacients, l'avaluació del PRP i la determinació d'utilitat clínica del tractament amb PRP per a les diferents variables d'estudi.

Existeixen a la bibliografia dos assajos clínics en els quals es fa servir el PRP injectat com a tractament d'estudi (108,109) igual que en el nostre treball. Hi ha diferències metodològiques, però, que cal prendre en consideració per poder comparar els resultats d'aquests estudis amb el nostre.

En primer lloc la selecció de pacients. Mentre en el nostre estudi només s'inclouen

pacients amb tendinosi del manegot rotador, en els altres dos també s'admeten pacients amb ruptures parcials articulars, bursals o intratendinoses. Això pot fer que els resultats siguin variables en incloure pacients amb diferent estadi de la malaltia. Creiem que el nostre treball, en incloure tots els pacients amb tendinosi únicament, pot tenir major significació.

La segona qüestió diferencial és el tractament control. En el treball de Kesikburun de 2013 (108) el tractament de control és una injecció de solució salina. Existeix bibliografia que sense ser aclaparadora evidencia una superioritat de la injecció subacromial de corticoides respecte la solució salina (27,28) en la tendinosi del manegot rotador. D'altra banda, multitud de treballs i assajos clínics que avaluen el tractament amb PRP en tendinosis i tendinopaties cròniques, d'altres localitzacions anatòmiques, comparen el PRP amb Corticoides (81,88,90). També hem de tenir en compte que en la situació de patologia crònica del manegot rotador que no millora amb tractaments conservadors, com poden ser la medicació oral i la fisioteràpia, la pràctica clínica habitual utilitza les injeccions subacromials de Corticoides com a segon esglaió terapèutic. Així doncs sembla adequat comparar el tractament de PRP amb el de Corticoides. El nostre és el primer treball que compara la injecció de PRP amb la injecció de Corticoides com a únic tractament de la tendinosi del manegot rotador.

En el treball de Rha de 2013 (109) es compara la injecció de PRP amb la punció seca, tot realitzant múltiples perforacions en el tendó en pro de crear una reacció inflamatòria. La punció seca es fonamenta en la creació d'un nou procés cicatricial per mitjà de provocar petites lesions sagnants (138). Ara bé, aquesta estratègia de tractament no té el suport de tanta experiència clínica ni treballs científics ni forma part de les guies de tractament de la tendinosi del manegot rotador de forma rutinària.

En el nostre treball hem escollit comparar el PRP amb els Corticoides injectats perquè aquests últims constitueixen un tractament actual i útil.

Un aspecte important a tenir en compte a l'hora de comparar resultats dels diferents treballs és el PRP que es fa servir. Ja hem vist que no tots són iguals. El mètode d'elaboració i la concentració (109) es fa servir un mètode d'elaboració comercial amb doble centrifugació. Noe plaquetes i leucòcits poden fer variar els seus efectes. Així, en el treball de Rha ( ens dóna informació de les característiques dels PRP que obtenen ni si utilitzen activadors o no. En el treball de Kesikburun (108) fan servir també un sistema comercial d'elaboració dels PRP basat en un únic cicle de centrifugació i injecten el PRP sense activar. En aquest estudi sí que s'analitza el PRP i es dóna informació de la concentració plaquetària obtinguda al PRP. En el nostre estudi, elaborem el PRP seguint un mètode basat en doble cicle de centrifugació i processament manual al laboratori que ha demostrat eficàcia per obtenir un producte de qualitat (120). El nostre PRP es classifica segons la classificació PAW com a P3-B. El PRP del treball de Kesikburun és també un P3 però no dóna informació sobre el contingut de leucòcits. Sembla doncs que les diferències entre el PRP d'aquests dos treballs i el nostre siguin prou petites com perquè puguem comparar els treballs.

També trobem diferències en el mètode d'aplicació dels tractaments en el manegot rotador. Els dos treballs, igual que el nostre, guien la injecció ecogràficament. Ara bé, realitzen la injecció dintre de la substància tendinosa després d'injectar 1ml de lidocaïna 1%. D'una banda, sembla ideal injectar el PRP intratendó, on ha de fer el seu efecte. De l'altra, aquesta injecció intratendinosa sabem que és extremadament dolorosa i només es poden injectar volums molt petits. És per això que en aquests treballs primer s'injecta anestèsic local. Es disposa d'informació que demostra que els anestèsics locals alteren negativament

l'efecte del PRP sobre el tenocits (54). D'altra banda, el tractament control que fem servir en el nostre treball no permet ser injectat intratendó pels seus efectes nocius (139). La punció intratendinosa semblaria la millor forma d'aplicar el PRP però ens sembla de difícil implementació clínica sense anestèsic local –que altera l'efecte de la punció–, o anestesia general –que incorpora riscos afegits–. La forma idònia d'aplicar el PRP ens sembla que ha de permetre una injecció sense anestèsic local i de forma ambulatoria igual que es pot fer per aplicar el Corticoide. Per aquests motius, en el nostre treball hem escollit d'injectar tant el PRP com el tractament control de Corticoide en l'espai subacromial i sense anestèsic local en el cas del PRP. Així, el nostre treball varia metodològicament dels assajos clínics preexistents (108,109).

Una qüestió controvertida en la pràctica clínica és el nombre d'injeccions de PRP que cal aplicar. En el treball de Rha (109) realitzen 2 puncions separades 4 setmanes. La bibliografia que avalua l'efecte de més d'una injecció de PRP per tractar tendinopaties cròniques no troba millores en aquesta pràctica (111,112). En el nostre treball, igual que en el de Kesikburun, només realitzem una injecció. Tampoc coincidim en el protocol de tractament posterior a la injecció dels tractaments de l'estudi. Tots el treballs, i el nostre, permeten l'ús d'analgèsics els primers dies postinjecció. Ara bé, mentre en els altres treballs instauren una pauta d'exercicis, nosaltres no recomanem cap mena de tractament ni oral ni físic per no influir en els efectes dels tractaments de l'estudi.

Pel que fa a les mesures de resultats, també hem escollit diferents escales de valoració. El treball de Kesikburun (108), igual que el nostre, valora el dolor, la funció i la qualitat de vida. Fa servir el Western Ontario Rotator Cuff Index (WORC), que és una eina específica per mesurar la qualitat de vida en pacients amb patologia del manegot rotador, el Shoulder Pain and Disability Index (SPADI),



que mesura el dolor i la discapacitat global en relació a malalties de l'espatlla, el dolor amb escala EVA i el balanç articular amb goniòmetre. Aquestes eines de mesures són equiparables a les que fem servir en el nostre treball. Això fa que els resultats siguin comparables en el seu missatge global. El treball de Rha (109) també fa servir l'eina SPADI i el balanç articular, però cap mesura de la qualitat de vida. D'altra banda incorpora un seguiment amb ecografia i avalua l'evolució de les ruptures parcials i la tendinosi al llarg de 6 mesos.

La durada del seguiment també es diferent. Mentre Rha (109) fa un seguiment de 6 mesos, Kesikburun (108) els controla fins a l'any del tractament. En el nostre treball el seguiment és de 32 setmanes, 8 mesos.

Salvades les diferències metodològiques principals, selecció de pacients, tractament control i mètode d'aplicació dels tractaments, comparem els resultats clínics.

El nostre estudi demostra una millora en totes les escales de valoració, per tots els pacients, comparant la situació inicial i la final. Tant el dolor (EVA), com la qualitat de vida (SF-12) o la funcionalitat (Constant, DASH) milloren en els dos grups. De la mateixa manera succeeix en els dos treballs prospectius amb què ens comparem excepte pel que fa al balanç articular. En l'estudi de Kesikburun hi ha una millora de la qualitat de vida (WORC), així com del dolor (EVA) o de la discapacitat (SPADI), sense canvis significatius en el balanç articular, en els dos grups de tractament. El treball de Rha troba diferències entre la situació inicial i al final del seguiment en tots els pacients i per totes les variables mesurades (la mesura SPADI i el balanç articular).

Diferents són els resultats en comparar les millores obtingudes per cada tractament. Ni el nostre treball ni el de Kesikburun aconsegueixen trobar diferències significatives entre el tractament estudi i el control al final del

seguiment, per cap dels paràmetres mesurats, dolor, qualitat de vida o funcionalitat. En el treball de Rha sí que es troben diferències entre el tractament estudi (PRP) i el control (punció seca) al final del seguiment. Concretament troben diferències per a la prova SPADI globalment. Quan analitzen per separat els valors de dolor i els valors de discapacitat, no troben diferències entre grups. Com tampoc troben diferències entre grups pel que respecta a balanç articular al final del seguiment. En el nostre treball, a diferència dels altres, comparem la situació al final del tractament amb la situació inicial de la mateixa espatlla i també amb la de l'espalla contralateral sana. En aquesta comparació, mentre el tractament amb Corticoides ha aconseguit anul·lar les diferències inicials entre espatlla amb tendinosi i espatlla sana, el tractament amb PRP manté diferències significatives. L'espalla contralateral, tot i el tractament amb PRP de l'espalla amb tendinosi, manté millors puntuacions al test de Constant. Analitzem també la influència de la dominància i el gènere en els resultats d'ambdós grups de tractament. No trobem diferències significatives entre tractar el braç dominant o el no dominant en cada un dels grups de tractament. Tampoc trobem diferències entre un tractament i un altre dintre del conjunt de braços dominants o no dominants. D'igual forma succeeix en analitzar el gènere. No hi ha diferències entre homes i dones en el grup PRP o en el grup Corticoides. Tampoc hi ha diferències entre un tractament o un altre dintre el conjunt d'homes o el de dones. Ara bé, si que trobem diferències entre homes i dones en avaluar les millores des de la situació inicial. Mentre els homes, independentment del tractament, no presenten diferències significatives en la puntuació de Constant entre la situació inicial i la final; les dones sí. Semblaria doncs que les dones, independentment del tractament, tenen més capacitat de millorar.

Rha (109) justifica les diferències entre els tractaments en estudi argumentant un major efecte procicatritzant del PRP respecte la punció seca. També hipotetitza que el PRP pot tenir altres efectes diferents, sinèrgics als de la punció seca, que permetin un major efecte sobre els tendons del manegot rotador.

D'altra banda Kesikburun (108) justifica l'absència de diferències entre els dos tractaments per la manca d'efecte del PRP diferent del placebo. Argumenta que els dos grups milloren per un efecte terapèutic del programa de fisioteràpia postinjecció o bé pel mateix estímul de la punció intratendinosa que estimula el sagnat i la cicatrització intratendinosa. També hipotetitza sobre un possible efecte de la distensió subacromial o simplement per l'efecte placebo o la història natural de la malaltia.

En el nostre treball tampoc trobem diferències entre el tractament amb PRP o Corticoides subacromials. I igualment detectem millores amb qualsevol dels dos tractaments. És conegut l'efecte dels corticoides en l'espai subacromial en la tendinosi del manegot rotador (26-28). També el PRP té un efecte de modulació de la inflamació a l'espai subacromial conegut (46,47,140) que justificaria la millora del dolor i la funció en aquest grup. En el nostre treball l'efecte de la punció intratendinosa no el tenim present, com tampoc el dels exercicis postinjecció. Tota millora doncs la podem atribuir a l'efecte dels tractaments, l'efecte placebo en si mateix o la simple distensió de l'espai subacromial.

Tenint en compte que hem obtingut un PRP de qualitat i no hem trobat diferències significatives entre els PRP i els Corticoides, no en podem recomanar l'ús generalitzat.

El nostre treball, tot i complir amb els objectius plantejats inicialment, té certes limitacions. No esclareix el possible efecte que poden tenir diferents protocols amb més d'una infiltració de PRP. Tot i la bibliografia que no les justifica

(111,112) alguns autors recomanen 3 injeccions basant-se en la seva experiència clínica (31). El nostre estudi tampoc confirma si és millor aplicar el PRP de forma intratendinosa o a l'espai subacromial. Alguns treballs, en els quals es tracten lesions parcials dels tendons del manegot rotador, realitzen la injecció intratendó precedida d'anestèsic local (106-109) tot i l'efecte negatiu que tenen els anestèsics locals sobre l'efecte *in vitro* del PRP (54). Kesikburun no té en compte aquest possible efecte negatiu a l'hora de justificar la falta de diferències entre la solució salina i el PRP. Altres treballs apliquen el PRP en l'espai subacromial, en comptes d'intratendó (93,94).

Seria interessant aclarir aquestes qüestions, de punció múltiple o única i punció intratendinosa o subacromial, en futurs treballs.







## 8. CONCLUSIONS

Els resultats de l'estudi confirmen la primera hipòtesi que diu que existeix una millora significativa, al final del seguiment, de la funcionalitat de l'espatlla, el dolor i la qualitat de vida en els pacients dels dos grups de tractament. En altres paraules, tots milloren hagin rebut el tractament d'estudi o el de control.

Pel que fa a la segona hipòtesi «Existeixen diferències significatives al final del seguiment entre els dos grups de tractament, PRP i betametasona acetat + bupivacaïna, pel que fa a la funcionalitat de l'espatlla, el dolor i la qualitat de vida» els resultats del treball no la confirmen. Podem afirmar, doncs, que no hi ha diferències clíniques entre els dos tractaments i que aquests provoquen una millora similar en els pacients.









## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Codman EA Al. The pathology associated with rupture of the supraspinatus tendon. *Ann Surg.* 1931;93:348-59.
2. Seitz AL1, McClure PW, Finucane S BN 3rd. Mechanisms of rotator cuff tendinopathy: intrinsic, extrinsic, or both? *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2011;26(1):1-12.
3. Tytherleigh-Strong G, Hirahara A, Miniaci A. Rotator cuff disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2001 Mar;13(2):135-45.
4. Rees JD, Maffulli N CJ. Management of tendinopathy. *Am J Sports Med.* 2009;37:1855-67.
5. TESTUT L. Y LATARJET A. compendio de anatomia descriptiva. 15th ed. barcelona: salvat editores sa; 1941. 855 p.
6. Thomopoulos S, Genin GM GL. The development and morphogenesis of the tendon-to-bone insertion: what development can teach us about healing. *J Mus- culoskelet Neuronal Interact.* 2010;10:35-45.
7. Clark JM, Harryman DT. Tendons, ligaments, and capsule of the rotator cuff. Gross and microscopic anatomy. *J Bone Joint Surg Am.* 1992 Jun;74(5):713-25.
8. Curtis AS, Burbank KM, Tierney JJ, Scheller AD, Curran AR. The insertional footprint of the rotator cuff: an anatomic study. *Arthroscopy.* 2006 Jun;22(6):609.
9. Edelson J, Taitz C. Anatomy of the coraco-acromial arch. Relation to degeneration of the acromion. *Bone Joint J.* 1992;74-B(4):589-94.
10. Bigliani LU, Ticker JB, Flatow EL, Soslowsky LJ, Mow VC. The relationship of acromial architecture to rotator cuff disease. *Clin Sports Med.* 1991

Oct;10(4):823–38.

11. Warner JJ, Beim GM, Higgins L. The treatment of symptomatic os acromiale. *J Bone Joint Surg Am*. 1998 Sep;80(9):1320–6.
12. Rockwood CA. *The shoulder*. Saunders/Elsevier; 2009.
13. Pope DP, Croft PR, Pritchard CM, Silman AJ. Prevalence of shoulder pain in the community: the influence of case definition. *Ann Rheum Dis*. 1997 May;56(5):308–12.
14. White JJE, Titchener AG, Fakis A, Tambe AA, Hubbard RB, Clark DI. An epidemiological study of rotator cuff pathology using the Health Improvement Network database. *Bone Jt J*. 2014;96 B(3):350–3.
15. van der Windt DA, Koes BW, de Jong BA, Bouter LM. Shoulder disorders in general practice: incidence, patient characteristics, and management. *Ann Rheum Dis*. 1995 Dec;54(12):959–64.
16. Winters JC, Sobel JS, Groenier KH, Arendzen JH, Meyboom–de Jong B. The long–term course of shoulder complaints: a prospective study in general practice. *Rheumatology (Oxford)* . 1999 Feb;38(2):160–3.
17. 2nd. NC. Impingement lesions. *Clin Orthop Relat Res*. 1983;173:70–3.
18. Dean BJF, Franklin SL, Carr AJ. A systematic review of the histological and molecular changes in rotator cuff disease. *Bone Joint Res* . 2012 Jul;1(7):158–66.
19. Lewis JS. Rotator cuff tendinopathy. *Br J Sports Med* . 2009 Apr;43(4):236–41.
20. Lewis JS. Rotator cuff tendinopathy: a model for the continuum of pathology and related management. *Br J Sports Med* . 2010 Oct;44(13):918–23.
21. cofield R. Current conceps review. Rotator cuff disease of the shoulder. *J Bone Jt Srug Am*. 1985;67:974–9.
22. Matsen FA III, Lippitt SB, Sidles JA HDI. *Practical Evaluation and Management of the Shoulder*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. 109 p.

23. Wei AS, Callaci JJ, Juknelis D, Marra G, Tonino P, Freedman KB, et al. The effect of corticosteroid on collagen expression in injured rotator cuff tendon. *J Bone Joint Surg Am* . 2006 Jun;88(6):1331–8.
24. McInerney JJ, Dias J, Durham S, Evans a. Randomised controlled trial of single, subacromial injection of methylprednisolone in patients with persistent, post-traumatic impingement of the shoulder. *Emerg Med J*. 2003;20(3):218–21.
25. Alvarez CM, Litchfield R, Jackowski D, Griffin S, Kirkley A. A prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing subacromial injection of betamethasone and xylocaine to xylocaine alone in chronic rotator cuff tendinosis. *Am J Sports Med* . 2005 Feb;33(2):255–62.
26. Nakamura H, Gotoh M, Kanazawa T, Ohta K, Nakamura K, Honda H, et al. Effects of corticosteroids and hyaluronic acid on torn rotator cuff tendons in vitro and in rats. *J Orthop Res* . 2015 Oct;33(10):1523–30.
27. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for painful shoulder: a meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005;55(512):224–8.
28. Buchbinder R, Green S, Youd JM. Corticosteroid injections for shoulder pain. *Cochrane database Syst Rev* . 2003;(1):CD004016.
29. Benson RT, McDonnell SM, Rees JL, Athanasou NA, Carr AJ. The morphological and immunocytochemical features of impingement syndrome and partial-thickness rotator-cuff tear in relation to outcome after subacromial decompression. *J Bone Joint Surg Br* . 2009 Jan;91(1):119–23.
30. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* . 2001;10(4):225–8.
31. Anitua E, Sánchez M, Orive G. The importance of understanding what is platelet-rich growth factor (PRGF) and what is not. *J Shoulder Elbow Surg* . 2011 Jan;20(1):e23–4.
32. Diegelmann RF EM. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9:283–4.

33. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo S a. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* . 2009 Nov;37(11):2259-72.
34. Oh JH, Kim W, Park KU, Roh YH. Comparison of the Cellular Composition and Cytokine-Release Kinetics of Various Platelet-Rich Plasma Preparations. *Am J Sports Med* . 2015 Dec;43(12):3062-70.
35. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2012;28(7):998-1009.
36. Roh YH, Kim W, Park KU, Oh JH. Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols. *Bone Joint Res* . 2016 Feb;5(2):37-45.
37. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ DJ. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sport Med*. 2011;39:269-71.
38. Saucedo JM, Yaffe MA, Berschback JC, Hsu WK, Kalainov DM. Platelet-Rich Plasma. *J Hand Surg Am*. 2012;37(3):587-9.
39. Weibrich G, Kleis WKG, Hitzler WE, Hafner G. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* . 2005;20(1):118-23.
40. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* . 2011 Oct;39(10):2135-40.
41. Martin P LS. Inflammatory cells during wound repair: The good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol*. 2005;15:599-607.
42. JG T. Inflammatory processes in muscle injury and re- pair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:345-53.
43. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L AT. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and

- platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27:158-67.
44. Mishra A, Harmon K, Woodall J VA. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;8.
  45. Mishra A, Randelli P, Barr C, Talamonti T, Ragone V, Cabitza P. Platelet-rich plasma and the upper extremity. *Hand Clin .* 2012 Nov;28(4):481-91.
  46. Baksh N, Hannon CP, Murawski CD, Smyth NA, Kennedy JG. Platelet-Rich Plasma in Tendon Models: A Systematic Review of Basic Science Literature. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* 2013;29(3):596-607.
  47. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble a., Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: A REVIEW OF THE LITERATURE. *J Bone Jt Surg – Br Vol .* 2009;91-B(8):987-96.
  48. Smyth NA, Murawski CD, Fortier LA, Cole BJ, Kennedy JG. Platelet-Rich Plasma in the Pathologic Processes of Cartilage: Review of Basic Science Evidence. Vol. 29, *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery.* 2013.
  49. Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: Healing, modeling and remodeling. Vol. 6, *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions.* 2006. p. 181-90.
  50. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003;83(3):835-70.
  51. Tohidnezhad M, Varoga D, Wruck CJ, Brandenburg LO, Seekamp A, Shakibaei M, et al. Platelet-released growth factors can accelerate tenocyte proliferation and activate the anti-oxidant response element. *Histochem Cell Biol.* 2011;135(5):453-60.
  52. de Mos M, van der Windt a, Jahr H, van Schie H, Weinans H, Verhaar J, et al. Can Platelet-Rich Plasma Enhance Tendon Repair? A Cell Culture Study. *Am J Sports Med .* 2008 Jun;36(6):1171-8.
  53. Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the



treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med* . 2009;39(5):345–54.

54. Carofino B, Chowaniec DM, McCarthy MB, Bradley JP, Delaronde S, Beitzel K, et al. Corticosteroids and local anesthetics decrease positive effects of platelet-rich plasma: An in vitro study on human tendon cells. *Arthrosc – J Arthrosc Relat Surg*. 2012;28(5):711–9.
55. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Shin S. Platelet-rich plasma stimulates cell proliferation and enhances matrix gene expression and synthesis in tenocytes from human rotator cuff tendons with degenerative tears. *Am J Sports Med* . 2012 May;40(5):1035–45.
56. Visser LC, Arnoczky SP, Caballero O, Egerbacher M. Platelet-rich fibrin constructs elute higher concentrations of transforming growth factor- $\beta$ 1 and increase tendon cell proliferation over time when compared to blood clots: A comparative in vitro analysis. *Vet Surg*. 2010;39(7):811–7.
57. Zhai W, Wang N, Qi Z, Gao Q, Yi L. Platelet-rich plasma reverses the inhibition of tenocytes and osteoblasts in tendon-bone healing. *Orthopedics*. 2012;35(4):e520–5.
58. Anitua E, Andueza I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zalduendo M, de la Fuente M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res*. 2005;23(2):281–6.
59. Zargar Baboldashti N, Poulsen RC, Franklin SL, Thompson MS, Hulley P a. Platelet-rich plasma protects tenocytes from adverse side effects of dexamethasone and ciprofloxacin. *Am J Sports Med*. 2011;39:1929–35.
60. de Mos M, Koevoet W, van Schie HT, Kops N, Jahr H, Verhaar JA, et al. In vitro model to study chondrogenic differentiation in tendinopathy. *Am J Sport Med* . 2009;37(6):1214–22.
61. Anitua E, Sánchez M, Zalduendo MM, De La Fuente M, Prado R, Orive G, et al. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif*. 2009;42(2):162–70.

62. McCarrel T, Fortier L. Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets, and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J Orthop Res.* 2009;27(8):1033-42.
63. Schnabel L V., Mohammed HO, Miller BJ, McDermott WG, Jacobson MS, Santangelo KS, et al. Platelet Rich Plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *J Orthop Res.* 2007;25(2):230-40.
64. Anitua E, Andí I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zaldueño M, de la Fuente M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res.* 2005 Mar;23(2):281-6.
65. Zhang J, Wang JH-C. Platelet-rich plasma releasate promotes differentiation of tendon stem cells into active tenocytes. *Am J Sports Med.* 2010;38(12):2477-86.
66. Lyras DN, Kazakos K, Agrogiannis G, Verettas D, Kokka A, Kiziridis G, et al. Experimental study of tendon healing early phase: Is IGF-1 expression influenced by platelet rich plasma gel? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2010;96(4):381-7.
67. Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, Botaitis S, Agrogiannis G, Kokka A, et al. The effect of platelet-rich plasma gel in the early phase of patellar tendon healing. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(11):1577-82.
68. Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, Polychronidis A, Tryfonidis M, Botaitis S, et al. The influence of platelet-rich plasma on angiogenesis during the early phase of tendon healing. *Foot ankle Int / Am Orthop Foot Ankle Soc [and] Swiss Foot Ankle Soc.* 2009;30(11):1101-6.
69. Lyras DN, Kazakos K, Georgiadis G, Mazis G, Middleton R, Richards S, et al. Does a Single Application of PRP Alter the Expression of IGF-I in the Early Phase of Tendon Healing? *J Foot Ankle Surg.* 2011;50(3):276-82.

70. Lyras DN, Kazakos K, Tryfonidis M, Agrogiannis G, Botaitis S, Kokka A, et al. Temporal and spatial expression of TGF- $\beta$ 1 in an Achilles tendon section model after application of platelet-rich plasma. *Foot Ankle Surg* . 2010;16(3):137-41.
71. Lyras D, Kazakos K, Verettas D, Polychronidis A, Simopoulos C, Botaitis S, et al. Immunohistochemical study of angiogenesis after local administration of platelet-rich plasma in a patellar tendon defect. *Int Orthop*. 2010;34(1):143-8.
72. Bosch G, Van Schie HTM, De Groot MW, Cadby JA, Van De Lest CHA, Barneveld A, et al. Effects of platelet-rich plasma on the quality of repair of mechanically induced core lesions in equine superficial digital flexor tendons: A placebo-controlled experimental study. *J Orthop Res*. 2010;28(2):211-7.
73. Wang X, Qiu Y, Triffitt J, Carr A, Xia Z, Sabokbar A. Proliferation and differentiation of human tenocytes in response to platelet rich plasma: An in vitro and in vivo study. *J Orthop Res*. 2012;30(6):982-90.
74. Dragoo JL, Braun HJ, Durham JL, Ridley B a., Odegaard JI, Luong R, et al. Comparison of the Acute Inflammatory Response of Two Commercial Platelet-Rich Plasma Systems in Healthy Rabbit Tendons. *Am J Sports Med*. 2012;40:1274-81.
75. Spang JT, Tischer T, Salzmann GM, Winkler T, Burgkart R, Wexel G, et al. Platelet concentrate vs. saline in a rat patellar tendon healing model. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2011;19(3):495-502.
76. Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, Matsuda K, Oshima Y, Yoshida A, et al. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol* . 2008 Jun;215(3):837-45.
77. Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop*. 2006;77(5):806-12.

78. Beck J, Evans D, Tonino PM, Yong S, Callaci JJ. The biomechanical and histologic effects of platelet-rich plasma on rat rotator cuff repairs. *Am J Sports Med* . 2012 Sep;40(9):2037-44.
79. Ersen A, Demirhan M, Atalar AC, Kapicioğlu M, Baysal G. Platelet-rich plasma for enhancing surgical rotator cuff repair: evaluation and comparison of two application methods in a rat model. *Arch Orthop Trauma Surg* . 2014 Mar;134(3):405-11.
80. Hapa O, Cakıcı H, Kükner A, Aygün H, Sarkalan N, Baysal G. Effect of platelet-rich plasma on tendon-to-bone healing after rotator cuff repair in rats: an in vivo experimental study. *Acta Orthop Traumatol Turc* . 2012 Jan;46(4):301-7.
81. Sherpy NA, Hammad MA, Hagrass HA, Samir H, Abu-ElMaaty SE, Mortada MA. Local injection of autologous platelet rich plasma compared to corticosteroid treatment of chronic plantar fasciitis patients: A clinical and ultrasonographic follow-up study. *Egypt Rheumatol*. 2015;
82. Rowden A, Dominici P, D’Orazio J, Manur R, Deitch K, Simpson S, et al. Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Use of Platelet-rich Plasma Therapy (PRP) for Acute Ankle Sprains in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2015;49(4):546-51.
83. Charousset C, Zaoui A, Bellaiche L, Bouyer B. Are Multiple Platelet-Rich Plasma Injections Useful for Treatment of Chronic Patellar Tendinopathy in Athletes? A Prospective Study. *Am J Sports Med* . 2014;42(4):906-11.
84. de Almeida AM, Demange MK, Sobrado MF, Rodrigues MB, Pedrinelli A, Hernandez AJ. Patellar tendon healing with platelet-rich plasma: a prospective randomized controlled trial. *Am J Sports Med* . 2012;40(6):1282-8.
85. de Vos RJ, Weir A, van Schie HTM, Bierma-Zeinstra SMA, Verhaar JAN, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA* . 2010;303(2):144-9.

86. de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, van Schie HTM, Bierma-zeinstra SMA, Verhaar JAN, et al. One-year Follow-up of Platelet-Rich Plasma Treatment in Chronic Achilles Tendinopathy: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Sports Med* . 2011;39(8):1623-9.
87. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* . 2006 Nov;34(11):1774-8.
88. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Oudsten BL. Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: a double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med* . 2011 Jun;39(6):1200-8.
89. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med* . 2010 Feb;38(2):255-62.
90. Palacio EP, Schiavetti RR, Kanematsu M, Ikeda TM, Mizobuchi RR, Galbiatti JA. Effects of platelet-rich plasma on lateral epicondylitis of the elbow: prospective randomized controlled trial. *Rev Bras Ortop (English Ed)*. 2016;51(1):90-5.
91. Mishra AK, Skrepnik N V, Edwards SG, Jones GL, Sampson S, Vermillion DA, et al. Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow: A double-blind, prospective, multicenter, randomized controlled trial of 230 patients. *Am J Sports Med* . 2014;42(2):463-71.
92. Karaduman M, Okkaoglu MC, Sesen H, Taskesen A, Ozdemir M, Altay M. Platelet-rich plasma versus open surgical release in chronic tennis elbow: A retrospective comparative study. *J Orthop*. 2016;13(1):10-4.
93. Everts PA, Devilee RJJ, Brown Mahoney C, van Erp A, Oosterbos CJM, Stellenboom M, et al. Exogenous application of platelet-leukocyte gel during open subacromial decompression contributes to improved patient outcome. A prospective randomized double-blind study. *Eur Surg Res Eur Chir Forschung Rech Chir Eur* . 2008;40(2):203-10.

94. Carr AJ, Murphy R, Dakin SG, Rombach I, Wheway K, Watkins B, et al. Platelet-Rich Plasma Injection With Arthroscopic Acromioplasty for Chronic Rotator Cuff Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med* . 2015; 43(12):2891–7.
95. Pandey V, Bandi A, Madi S, Agarwal L, Acharya KKV, Maddukuri S, et al. Does application of moderately concentrated platelet-rich plasma improve clinical and structural outcome after arthroscopic repair of medium-sized to large rotator cuff tear? A randomized controlled trial. *J Shoulder Elb Surg*. 2016; 25(8):1312–22.
96. Randelli P, Arrigoni P, Ragone V, Aliprandi A, Cabitza P. Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg* . 2011;20(4):518–28.
97. Charousset C, Zaoui A, Bellaïche L, Piterman M. Does Autologous Leukocyte-Platelet-Rich Plasma Improve Tendon Healing in Arthroscopic Repair of Large or Massive Rotator Cuff Tears? *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2014;30(4):428–35.
98. Barber FA. Platelet-rich plasma for rotator cuff repair. *Sports Med Arthrosc* . 2013 Dec;21(4):199–205.
99. Rodeo SA, Delos D, Williams RJ, Adler RS, Pearle A, Warren RF. The effect of platelet-rich fibrin matrix on rotator cuff tendon healing: a prospective, randomized clinical study. *Am J Sports Med* . 2012;40(6):1234–41.
100. Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* . 2011;39(2):258–65.
101. Weber SC, Kauffman JI, Parise C, Weber SJ, Katz SD. Platelet-rich fibrin matrix in the management of arthroscopic repair of the rotator cuff: a prospective, randomized, double-blinded study. *Am J Sports Med* . 2013 Feb 1;41(2):263–70.
102. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Lee JH, Kang SB, Lee JH, et al. Does platelet-rich

- plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. *Am J Sports Med* . 2011 Oct;39(10):2082–90.
103. Gumina S, Campagna V, Ferrazza G, Giannicola G, Fratalocchi F, Milani A, et al. Use of platelet–leukocyte membrane in arthroscopic repair of large rotator cuff tears: a prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* . 2012;94(15):1345–52.
104. Chahal J, Van Thiel GS, Mall N, Heard W, Bach BR, Cole BJ, et al. The role of platelet–rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy* . 2012 Nov;28(11):1718–27.
105. Cai Y, Zhang C, Lin X. Efficacy of platelet–rich plasma in arthroscopic repair of full–thickness rotator cuff tears: a meta–analysis. *J Shoulder Elb Surg*. 2015;24(12):1852–9.
106. Lädermann A, Zumstein M, Schwitzguébel A. In vivo clinical and radiological effects of platelet–rich plasma on interstitial supraspinatus lesion. *Rev Chir Orthopédique Traumatol*. 2015;101(8).
107. Scarpone M, Rabago D, Snell E, Demeo P, Ruppert K, Pritchard P, et al. Effectiveness of Platelet–rich Plasma Injection for Rotator Cuff Tendinopathy: A Prospective Open–label Study. *Glob Adv Health Med* . 2013 Mar;2(2):26–31.
108. Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B, Yaşar E, Yazicioğlu K. Platelet–rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial with 1–year follow–up. *Am J Sports Med* . 2013 Nov;41(11):2609–16.
109. Rha D, Park G–Y, Kim Y–K, Kim MT, Lee SC. Comparison of the therapeutic effects of ultrasound–guided platelet–rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* . 2013;27(2):113–22.
110. Tsikopoulos K, Tsikopoulos I, Simeonidis E, Papathanasiou E, Haidich A–B, Anastasopoulos N, et al. The clinical impact of platelet–rich plasma on

tendinopathy compared to placebo or dry needling injections: A meta-analysis. *Phys Ther Sport*. 2016;17:87-94.

111. Dallaudière B, Meyer P, Hummel V, Perozziello A, Peuchant A, Moreau-Durieux M-H, et al. Efficacy of second intra-tendinous platelet-rich-plasma injection in case of incomplete response of the first injection: Three-year follow up experience. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(9):871-7.
112. Kaux JF, Croisier JL, Forthomme B, Le Goff C, Buhler F, Savanier B, et al. Using platelet-rich plasma to treat jumper's knees: Exploring the effect of a second closely-timed infiltration. *J Sci Med Sport*. 2016;19(3):200-4.
113. Hall MP, Band P a, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone D a. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg* . 2009;17(10):602-8.
114. Gobbi G, Vitale M. Platelet-Rich Plasma Preparations for Biological Therapy: Applications and Limits. *Oper Tech Orthop*. 2012;22(1):10-5.
115. Kaux J-F, Crielaard J-M. Platelet-rich plasma application in the management of chronic tendinopathies. *Acta Orthop Belg* . 2013 Feb;79(1):10-5.
116. Mautner K, Colberg RE, Malanga G, Borg-Stein JP, Harmon KG, Dharamsi AS, et al. Outcomes after ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for chronic tendinopathy: a multicenter, retrospective review. *PM R* . 2013 Mar;5(3):169-75.
117. Redler LH, Thompson SA, Hsu SH et al. Platelet-rich plasma therapy: A systematic literature review and evidence for clinical use. *Phys Sport Med*. 2011;39:42-51.
118. Papalia R, Vasta S, Zampogna B, Tecame A, Denaro V. Platelet-Rich Plasma Injections and Surgery: Short-Term Outcomes and Long-Term Prognosis. *Oper Tech Orthop*. 2012;22(2):71-7.
119. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane database Syst Rev* . 2014 Jan;4:CD010071.



120. Jo CH, Roh YH, Kim JE, Shin S, Yoon KS. Optimizing platelet-rich plasma gel formation by varying time and gravitational forces during centrifugation. *J Oral Implantol* . 2013 Oct;39(5):525-32.
121. Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L, Calimlim JF, Weis OF, Mehta G. Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34(2):234-9.
122. Averbuch M, Katzper M. Assessment of visual analog versus categorical scale for measurement of osteoarthritis pain. *J Clin Pharmacol* . 2004;44(4):368-72.
123. Kjeldsen HB, Klausen TW, Rosenberg J. Preferred Presentation of the Visual Analog Scale for Measurement of Postoperative Pain. *Pain Pract* . 2015 Aug;27;doi:10.1111/papr.12344.
124. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin Barc*. 1998;111:410-6.
125. Vilagut G, María Valderas J, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)* . 2008;130(19):726-35.
126. Kiely JM, Brasel KJ, Guse CE, Weigelt J a. Correlation of SF-12 and SF-36 in a trauma population. *J Surg Res* . 2006;132(2):214-8.
127. Walton MJ, Walton JC, Honorez LAM, Harding VF, Wallace WA. A comparison of methods for shoulder strength assessment and analysis of Constant score change in patients aged over fifty years in the United Kingdom. *J Shoulder Elb Surg*. 2007;16(3):285-9.
128. Roy JS, MacDermid JC, Woodhouse LJ. A systematic review of the psychometric properties of the Constant-Murley score. Vol. 19, *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2010. p. 157-64.
129. Constant CR, Murley AH. A Clinical Method of Functional Assesment of the Shoulder. *Clin Orthop Relat Res*. 1987;(214):160-4.

130. Conboy VB, Morris RW, Kiss J, Carr a J. An evaluation of the Constant–Murley shoulder assessment. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78:229–32.
131. Rocourt MHH, Radlinger L, Kalberer F, Sanavi S, Schmid NS, Leunig M, et al. Evaluation of intratester and intertester reliability of the Constant–Murley shoulder assessment. *J Shoulder Elb Surg.* 2008;17(2):364–9.
132. Holmgren T, ??berg B, Adolfsson L, Bj??rnsson Hallgren H, Johansson K. Minimal important changes in the Constant–Murley score in patients with subacromial pain. *J Shoulder Elb Surg.* 2014;23(8):1083–90.
133. Johansson KM, Adolfsson LE. Intraobserver and interobserver reliability for the strength test in the Constant–Murley shoulder assessment. *J Shoulder Elb Surg.* 2005;14(3):273–8.
134. Fialka C, Oberleitner G, Stampfl P, Brannath W, Hexel M, Vécsei V. Modification of the Constant–Murley shoulder score – Introduction of the individual relative Constant score: Individual shoulder assessment. *Injury.* 2005;36(10):1159–65.
135. Yian EH, Ramappa AJ, Arneberg O, Gerber C. The constant score in normal shoulders. *J Shoulder Elb Surg.* 2005;14(2):128–33.
136. Katolik LI, Romeo AA, Cole BJ, Verma NN, Hayden JK, Bach BR. Normalization of the Constant score. *J Shoulder Elb Surg.* 2005;14(3):279–85.
137. Rosales RS, Delgado EB, De la Lastra–Bosch ID. Evaluation of the Spanish version of the DASH and Carpal Tunnel Syndrome health–related quality–of–life instruments: Cross–cultural adaptation process and reliability. *J Hand Surg Am.* 2002;27(2):334–43.
138. Housner JA, Jacobson JA, Misko R. Sonographically Guided Percutaneous Needle Tenotomy for the Treatment of Chronic Tendinosis. *J Ultrasound Med.* 2009;28(9):1187–92.
139. Scutt N, Rolf CG, Scutt A. Glucocorticoids inhibit tenocyte proliferation and tendon progenitor cell recruitment. *J Orthop Res.* 2006;24(2):173–82.
140. Sadoghi P, Lohberger B, Aigner B, Kaltenegger H, Friesenbichler J, Wolf M, et

al. Effect of platelet-rich plasma on the biologic activity of the human rotator-cuff fibroblasts: A controlled in vitro study. *J Orthop Res* . 2013 Aug;31(8):1249-53.





## 10. ANNEXOS

### 10.1 Acceptació del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona.



Pg. Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
Tel. +34 93 489 41 87  
Fax +34 93 489 41 02

#### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON DE BARCELONA

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, en el cual se integra la Comisión de Investigación, reunido en sesión extraordinaria con fecha 26 de septiembre de 2008, y una vez analizado el proyecto de investigación titulado " Estudio clínico prospectivo y randomizado comparando la inyección subacromial de plasma rico en plaquetas o de betametasona y bupivacaina en la tendinosis del manguito rotador del hombro", con número de expediente, *EC08/00284* presentado por el *Dr/Dra Daniel Pacha Vicente*, del Grupo de Investigación en *Cirugía ortopédica y traumatología* de nuestro centro, informa favorablemente respecto a su viabilidad, quedando constancia de ello en el acta número 158 de la citada fecha.

  
El Secretario  
Dr. J. B. Montoro



  
Vall d'Hebron  
Hospital  
Faig constar que aquesta fotocòpia reproduceix fidelment l'original  
Signatura i data  
  
8/10/2008

## 10.2 Acceptació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris



REFERENCIA: MUH/CLIN

MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA  
SOCIAL E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA  
N. de Registro: 16516 / RG 30471  
Fecha: 08/04/2011 12:01:02

### RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2009-011339-11

**DESTINATARIO:** DR. DANIEL PACHA VICENTE  
Hospital de Traumatología de la Vall d'Hebrón, 3ª  
Pº de Vall d'Hebrón 129  
08035 Barcelona

Vista la solicitud de autorización de ensayo clínico nº EudraCT 2009-011339-11 titulado "*Estudio clínico prospectivo y randomizado comparando la inyección subacromial de plasma rico en plaquetas o de betametasona y bupivacaina en la tendinosis del manguito rotador del hombro*", presentada por D. Daniel Pacha Vicente, en calidad de promotor, y a tenor de los siguientes:

#### ANTECEDENTES DE HECHO

**PRIMERO.-** Con fecha 11 de marzo de 2009, tiene entrada en el Registro de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en lo sucesivo, AEMPS), solicitud de autorización de ensayo clínico nº EudraCT 2009-011339-11 titulado "*Estudio clínico prospectivo y randomizado comparando la inyección subacromial de plasma rico en plaquetas o de betametasona y bupivacaina en la tendinosis del manguito rotador del hombro*", presentada por D. Daniel Pacha Vicente, en calidad de promotor.

**SEGUNDO.-** Con fecha 1 de abril de 2009, la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS comunica a D. Daniel Pacha Vicente que su solicitud no ha sido validada, al no reunir los requisitos documentales previstos en el artículo 20 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, requiriéndose al interesado la subsanación de su solicitud, en un plazo de diez días, acompañando los documentos preceptivos que se indicaban en el cuerpo del escrito: IMPD completo, manual del investigador, fichas técnicas de los medicamentos comparativos, autorización del fabricante y consentimiento informado.

**TERCERO.-** Con fecha 16 de abril de 2009, se recibe en la AEMPS subsanación de la solicitud, si bien, la documentación remitida seguía siendo incompleta, lo que motiva que, con fecha 21 de abril de 2009, la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS comunica nuevamente a D. Daniel Pacha Vicente que su solicitud no ha sido validada, al no reunir los requisitos documentales previstos en el artículo 20 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, requiriéndose al interesado la subsanación de su solicitud, en un plazo de diez días, acompañando los documentos preceptivos que se indicaban en el cuerpo del escrito: copia de la autorización de los fabricantes involucrados en la elaboración del medicamento.



**CUARTO.-** Con fecha 7 de mayo de 2009, el Área de Ensayos Clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS le comunica a D. Daniel Pacha Vicente, a través de correo electrónico, que tras la revisión en la Agencia de la catalogación del plasma rico en plaquetas, se había concluido que el mismo no debía considerarse medicamento, y por tanto, el marco legal para la investigación clínica con ese preparado sanguíneo sería la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, según la cual seguiría necesitando un dictamen favorable de un Comité de Ética de Investigación Clínica, pero no sería necesario la autorización del ensayo clínico por la AEMPS.

**QUINTO.-** En Enero de 2011 el Área de Ensayos Clínicos se percató de que como el tratamiento comparador del ensayo nº EudraCT 2009-011339-11 se efectuaba con medicamentos, sí se debería haber autorizado por la AEMPS dicho ensayo clínico.

Por ello, con fecha 26 de enero de 2011, se solicitó al promotor el dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección del centro participante en el ensayo, siendo remitidos con fecha 22 de febrero y 2 de marzo de 2011, respectivamente, si bien, las fechas de los escritos son anteriores, en concreto:

El Secretario del Comité de Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall D'Hebron de Barcelona deja constancia en el acta número 158, de 26 de septiembre de 2008, del informe favorable respecto a la viabilidad del ensayo clínico *"Estudio clínico prospectivo y randomizado comparando la inyección subacromial de plasma rico en plaquetas o de betametasona y bupivacaina en la tendinosis del manguito rotador del hombro"*, presentado por D. Daniel Pacha Vicente.

El Director General de la Fundació Institut de recerca Hospital Universitari Vall D'Hebron de Barcelona certifica, a 8 de octubre de 2008, que se informa favorablemente la petición de ayuda del Dr. Daniel Pacha Vicente para llevar a cabo el proyecto de investigación mencionado anteriormente.

El Director de Procesos Quirúrgicos del Hospital Universitario Vall del D'Hebron, informa con fecha 3 de abril de 2009, que la Dirección Asistencial del Área de Traumatología y Rehabilitación conoce y aprueba la realización del ensayo clínico nº EudraCT 2009-011339-11 .

#### **FUNDAMENTOS DE DERECHO:**

**PRIMERO.-** En virtud de lo establecido en el artículo 9.1 en relación con el artículo 5.20 del Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, la Directora de la AEMPS es el órgano competente para la resolución del presente procedimiento.

**SEGUNDO.-** Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con





medicamentos y la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común.

**TERCERO.-** Con fecha 10 de marzo de 2011, se emite por el Área de Ensayos Clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS informe sobre la situación del ensayo clínico nº EudraCT 2009-011339-11, en el que se deja constancia del error producido por el Área a la hora de validar la solicitud presentada por D. Daniel Pacha Vicente el día 11 de marzo de 2009, puesto que, al ser el tratamiento comparador del ensayo con medicamentos, sí era necesaria la autorización del ensayo clínico por la AEMPS.

En dicho informe, se constata igualmente que, en el momento en el que el Área de Ensayos Clínicos le notificó al promotor la no procedencia de la autorización del ensayo clínico por la AEMPS, se disponía en la Agencia de toda la documentación pertinente para la autorización del ensayo, salvo el dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección del centro participante en el ensayo.

**CUARTA.-** De conformidad con lo dispuesto en el artículo 20 y 22 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, el dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección del centro participante en el ensayo, debe constar en la Agencia en el momento de autorizar el ensayo, pero no necesariamente en el momento de presentar la solicitud.

En concreto, el artículo 22.1 del citado Real Decreto establece que: *“La autorización se entenderá otorgada si en el plazo de 60 días naturales, a contar desde la notificación de la admisión a trámite de la solicitud, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no comunica objeciones motivadas al solicitante siempre y cuando se haya notificado de forma previa a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección de los centros participantes en el ensayo”.*

**QUINTA.-** Como quiera que el Área de Ensayos Clínicos no llegó a notificar la admisión a trámite de la solicitud, D. Daniel Pacha Vicente no ha presentado ante la AEMPS el dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección del centro participante en el ensayo hasta el día 22 de febrero y 2 de marzo de 2011, si bien, constan en el expediente administrativo los certificados que acreditan que fueron emitidos en fecha 26 de septiembre de 2008 y 8 de octubre de 2008.

**SEXTA.-** Según lo dispuesto en el artículo 57 de la Ley 30/92, de 26 de noviembre, podrá otorgarse eficacia retroactiva a los actos que produzcan efectos favorables al interesado, siempre que los supuestos de hecho necesarios existieran ya en la fecha a que se retrotraiga la eficacia del acto y ésta no lesione derechos o intereses legítimos de otras personas.



De no haberse catalogado equivocadamente el ensayo, se habría notificado la admisión a trámite de la solicitud (en vez de haberse comunicado el día 7 de mayo de 2009 que no era necesaria la autorización de ese ensayo por la AEMPS), y a partir de dicho día, el interesado hubiera contado con un plazo de 60 días naturales para remitir a la Agencia el dictamen favorable del Comité de Ética de Investigación Clínica y la conformidad de la dirección del centro (que ya habían sido emitidos con fecha 26 de septiembre de 2008 y 8 de octubre de 2008), por lo que, no es irrazonable estimar que el día 7 de julio de 2009, de no haber mediado el error, el interesado pudo haber obtenido la autorización por silencio positivo, de conformidad con lo establecido en el artículo 22.1 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.

Por otro lado, se evidencia que la autorización tiene efectos favorables para el interesado, sin que se tenga constancia de posibles lesiones a derechos o intereses legítimos de otras personas.

En virtud de lo expuesto, esta Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios **RESUELVE:**

**AUTORIZAR** la realización del ensayo clínico nº EudraCT 2009-011339-11 titulado "*Estudio clínico prospectivo y randomizado comparando la inyección subacromial de plasma rico en plaquetas o de betametasona y bupivacaina en la tendinosis del manguito rotador del hombro*", con efecto desde el día 7 de julio de 2009, al entender que se cumplen los requisitos exigidos en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Contra esta resolución, que pone fin a la vía administrativa, se podrá interponer recurso potestativo de reposición ante el órgano que la ha dictado en el plazo de un mes, o ser impugnada directamente ante el órgano jurisdiccional contencioso-administrativo (Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo), en el plazo de dos meses, de acuerdo con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común y en el artículo 46 de la Ley 29/1998, de 13 de julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa

Madrid a 31 de marzo de 2011

**LA DIRECTORA**



**D.ª Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga**

Página 4 de 4

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios

### 10.3 Full d'informació als pacients i consentiment informat.

#### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PROYECTO PRP-H1

Usted padece una tendinitis crónica, o tendinosis, de los tendones del hombro. Esto es debido a una irritación constante de los tendones durante sus actividades de la vida cotidiana y sus tendones se inflaman. Estas lesiones microscópicas que se producen a diario no se reparan en su totalidad porque sus tendones han perdido parte de su capacidad de cicatrizar y autorepararse. Esto provoca que el proceso inflamatorio no se detenga.

Sus tendones no son capaces de cicatrizar correctamente por que el aporte sanguíneo de los mismos se ha ido deteriorando con el paso del tiempo.

El tratamiento habitual de esta situación consiste en Rehabilitación y Antinflamatorios no esteroideos por via oral. En los casos en los que esto no es suficiente, como el suyo, se aplican infiltraciones alrededor de los tendones (espacio subacromial) de corticoides y anestésicos locales. Este tratamiento pretende detener el proceso inflamatorio pero no consigue mejorar la capacidad de cicatrizar de sus tendones. Esto hace que la mejora sea poco predecible y en muchos casos solo temporal.

Se ha desarrollado un nuevo tratamiento que puede mejorar la capacidad de cicatrización de sus tendones y así se ha demostrado experimentalmente. Consiste en inyectar alrededor de sus tendones del hombro una serie de sustancias, que van disueltas en la sangre, que favorecen la cicatrización de los tendones y que se llaman factores de crecimiento.

Para realizar este tratamiento es necesario extraerle entre 60 y 70 ml de sangre por punción venosa. Esta sangre se centrifuga para obtener una fracción de plasma que contiene gran cantidad de factores de crecimiento y que se llama plasma rico en plaquetas (PRP). De 60 ml de sangre se obtienen aproximadamente 4 ml de plasma rico y son los que se inyectan en su hombro.

La inyección es algo más dolorosa que la infiltración convencional que antes hemos explicado que se emplea como tratamiento convencional. Estas molestias duran poco rato y la mayoría de personas son capaces de tolerarlas sin necesidad de medidas especiales.

Este nuevo tratamiento ya se ha utilizado en personas con éxito y en los estudios existentes no se han detectado efectos secundarios permanentes ni infecciones ni respuestas alérgicas. Tampoco se han detectado contagios de enfermedades de transmisión sanguínea ya que se emplea única y exclusivamente su propia sangre.

Actualmente no disponemos de suficientes datos científicos para asegurar que el nuevo tratamiento sea mejor que el convencional y por eso le proponemos participar en un estudio que nos ayude a obtener esos datos.

Si decide participar en el estudio, se evaluará su calida de vida, dolor y funcionalidad del brazo con 4 test diseñados a tal efecto. Estos test se le realizaran antes y despues de la infiltración de factores de crecimiento a las 2, 4, 8, 16 y 32 semanas. Después usted será remitido a su médico habitual del Hospital Vall d'Hebron para seguir con la asistencia médica habitual.

Si decide participar en el estudio, usted no sabrá si se le aplica el tratamiento convencional o el

nuevo mediante la infiltración. El médico que le practique la infiltración y el que le realice los test de calidad de vida, dolor y funcionalidad del hombro tampoco sabrán que tratamiento ha recibido. Esto garantiza la imparcialidad de los resultados del estudio.

Si usted es de los pacientes a los que se practica la infiltración convencional con corticoides y anestésicos, la sangre que le hemos extraído servirá para evaluar la calidad del plasma rico en plaquetas que con ella se obtiene siguiendo el método que emplea el banco de tejidos del Hospital Vall d'Hebron.

Durante el estudio todo el personal que le atienda será personal cualificado de la plantilla del Hospital Vall d'Hebron. La persona que le practique la infiltración será un médico especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Vall d'Hebron. La persona que le realice los test de calidad de vida, dolor y funcionalidad del hombro será un médico especialista en Rehabilitación del Hospital Vall d'Hebron.

Usted podrá esclarecer cuantas dudas se le planteen con una entrevista con uno de los médicos del estudio. Usted debe participar en el estudio por voluntad propia y tendrá total libertad para abandonar el estudio cuando lo desee sin perjuicio para seguir con su asistencia médica habitual.

Muchas gracias por su atención y su colaboración.

Dr. Daniel Pacha Vicente  
Investigador principal estudio PRP-H1  
Médico Especialista en COT Hospital Vall d'Hebron

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO PRP-H1

Yo Don/ña.....he sido informado adecuadamente sobre el estudio PRP-H1, he podido esclarecer mis dudas con un médico del equipo investigador y decido libremente participar en dicho estudio.

Firmo el presente consentimiento de participación en el estudio PRP-H1 sin renunciar a mi libertad de abandonar el estudio cuando lo desée y sin perjuicio para continuar con mi asistencia médica habitual.

En Barcelona a,..... de ..... de 20...

Firma paciente

Firma Testigo

Firma Médico

# 10.4 Fitxa tècnica Celestone Cronodose i Bupivacaïna 0,25%



**CELESTONE CRONODOSE**  
Fosfato disòdic de betametasona i acetato de betametasona, en suspensió acuosa estèril.  
Per a administració intramuscular, intraarticular, periarticular, intrabursal, intradèrmica i intralesional.  
No debe administrarse por vía intravenosa.

**COMPOSICIÓN CUANTITATIVA:**  
Cada vial de 2 ml contiene:  
Betametasona (como fosfato sódico), 6 mg  
Betametasona acetato, 6 mg  
Excipientes: Fosfato monosódico, Fosfato sódico dibásico, Edetato disódico, Cloruro de benzalconio, Agua para inyectables, c.s.  
Un vial de CELESTONE CRONODOSE contiene 2 ml.

**PROPIEDADES:** CELESTONE CRONODOSE es una preparación inyectable que contiene dos ésteres de betametasona: uno de gran solubilidad y otro de absorción lenta, que logra un intenso efecto antiinflamatorio, antirreumático y analgésico.  
En las afecciones que responden a los corticosteroides CELESTONE CRONODOSE causa un efecto terapéutico inmediato gracias al fosfato disódico de betametasona, éster soluble que se absorbe y difunde rápidamente por todos los tejidos, después de la inyección. El efecto prolongado se debe al acetato de betametasona, éster poco soluble, que forma un depósito que se absorbe lenta y gradualmente. En conjunto, las actividades rápidas y de depósito de estos dos ésteres de la betametasona hacen posible un efecto corticoide rápido, además de prolongado y uniforme.

**INDICACIONES:** CELESTONE CRONODOSE se recomienda en el tratamiento de enfermedades graves y moderadas, en afecciones autolimitadas agudas y crónicas que respondan a la terapia sistémica con corticosteroides y resulta particularmente útil en aquellos pacientes que no pueden tratarse con corticosteroides orales. Las vías de administración recomendadas son: (1) intramuscular en afecciones alérgicas, dermatológicas, reumáticas y otras que respondan a corticosteroides sistémicos, incluso burnitis; (2) inyección local en los tejidos blandos afectados, en casos de burnitis y de trastornos inflamatorios asociados; en tendones como tenosinovitis; en trastornos inflamatorios musculares como fibrosis y miositis y en algunos trastornos inflamatorios del pie; (3) intraarticular y periarticular en artritis reumatoide y osteoartritis; (4) intralesional en diversas enfermedades dermatológicas y en ciertos trastornos inflamatorios del pie.

**Trastornos reumáticos:** Osteoartritis posttraumática, sinovitis osteoarticular, artritis reumatoide, burnitis aguda y subaguda, epicondilitis, tenosinovitis inespecífica aguda, miositis, fibrositis, tendinitis, artritis gotosa aguda, artritis psoriásica, síndrome lumbosacro, lumbago, ciática, coccigodinia, torticolis y ganglions.

**Enfermedades del colágeno:** Lupus eritematoso generalizado, escleroderma y dermatomiositis. Estado alérgico: Estado anafiláctico, asma bronquial crónica, rinitis alérgica estacional o perenne, bronquitis alérgica grave, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a fármacos y picaduras de insectos.

**Afecciones dermatológicas:** Lesiones localizadas, infiltradas e hipertroficadas de liquen plano, placas psoriásicas, granuloma anular y liquen simple crónico (neurdermatitis), queloides, lupus eritematoso discóide, necrobiosis lipídica de los diabéticos y alopecia areata.

**Trastornos del pie:** Burnitis bajo talón duro y blando, y bajo espónilo calcáreo; burnitis sobre hallux rígido y sobre digitus quinti varus; quiste sinovial; tenosinovitis; paroníquias; artritis gotosa aguda y metatarsalgia.

También está indicado CELESTONE CRONODOSE en la prevención del síndrome de distress respiratorio en niños prematuros, mediante su aplicación antes del parto. La experiencia de los últimos años ha demostrado que la administración de corticoides durante las últimas semanas de gestación puede reducir la incidencia y gravedad de la enfermedad de la membrana hialina (síndrome de distress respiratorio o de dificultad respiratoria) en niños prematuros. El principio en el que se fundamenta esta terapéutica está basado en que se considera que la inmadurez de la síntesis de surfactante es el problema

**CORRE ELECTRÓNICO**

Subscripción [www.ema.es](http://www.ema.es)  
Se encuentran actualizadas incidencias informáticas sobre la aplicación OMA (<http://www.ema.es/oma>)

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28002 MADRID



fundamental en la enfermedad de la membrana hialina y que los glucocorticoides pueden acelerar la madurez funcional de los pulmones fetales, estimulando la síntesis de surfactante pulmonar.  
**Enfermedades neoplásicas:** Para el tratamiento paliativo de leucemia y linfomas en adultos; leucemia aguda de la infancia.

**DOSEIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis debe ajustarse a los requerimientos particulares del paciente, de acuerdo con la gravedad de la afección y la respuesta que se obtenga. CELESTONE CRONODOSE se administra por vía intramuscular para tener efecto general, y por las vías intraarticular, periarticular, intrabursal, intradérmica o intralesional, para conseguir los respectivos efectos locales.

**Administración intramuscular:** El tratamiento de las afecciones que requieren efecto corticoide general se realiza mediante la administración intramuscular de CELESTONE CRONODOSE. Las acciones rápidas y prolongadas ejercidas por el medicamento resultan particularmente apropiadas para el tratamiento inicial de las afecciones agudas, que exigen un control pronto y sostenido de la inflamación o síntomas alérgicos. Entre las afecciones típicas que responden a la administración intramuscular de CELESTONE CRONODOSE se encuentran las siguientes: Enfermedades del colágeno (artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado, escleroderma, dermatomiositis y osteoartritis); padecimientos dermatológicos (neurdermatitis, liquen plano hipertrofico, liquen simple, psoriasis, eczema nummular, dermatitis por contacto y reacciones medicamentosas); afecciones respiratorias (estado de mal asmático, asma bronquial crónica, fiebre del heno, bronquitis alérgica y rinitis alérgica perenne).

En la mayor parte de los casos el tratamiento con CELESTONE CRONODOSE se iniciará con la administración intramuscular de 1 ml, la inyección se repite una o más veces por semana, de acuerdo con las necesidades del caso. En las enfermedades graves, como el estado de mal asmático y el lupus eritematoso diseminado, puede ser necesario administrar inicialmente 2 ml.

Para el tratamiento profiláctico de la enfermedad de la membrana hialina en niños prematuros hay que administrar a la madre antes del parto la siguiente pauta de dosificación: si se estima necesario inducir el parto antes de la 32.ª semana de gestación, o si resulta inevitable el nacimiento prematuro antes de la 32.ª semana de gestación por una complicación obstétrica, se recomienda inyectar un vial de CELESTONE CRONODOSE por vía intramuscular, por lo menos 24 horas antes del momento previsto del parto. Debe administrarse una segunda dosis 24 horas más tarde, a no ser que el parto haya tenido ya lugar. La necesidad de administrar la primera dosis 24 horas antes del parto (o mejor todavía, 48 a 72 horas) es para dar tiempo suficiente al esteroide a ejercer su acción y producir efectos clínicamente detectables.

También debe tomarse en consideración el empleo de CELESTONE CRONODOSE como tratamiento profiláctico cuando se sabe que el feto presenta un coágulo de leucina en la membrana hialina (o test de estabilidad de espuma en el líquido amniótico disminuido). En tales casos debe emplearse el mismo régimen de dosificación, incluyendo el tiempo que debe mediar entre las dosis y el parto, según se indicaba anteriormente.

Según los datos publicados, el uso profiláctico de corticosteroides después de la 32.ª semana de gestación en las situaciones antes mencionadas es todavía objeto de controversia. Por consiguiente se deberán sopesar los beneficios y riesgos potenciales para la madre y el feto antes de aplicar corticosteroides después de la 32.ª semana de la gestación.

Los corticosteroides no están indicados para el tratamiento de la enfermedad de la membrana hialina después del nacimiento. Administración intraarticular e intradorsal: La administración de CELESTONE CRONODOSE por vía local es bien tolerada. No obstante, en caso de que se considere necesario el empleo de un anestésico local, CELESTONE CRONODOSE puede ser mezclado en la misma jeringa con una cantidad igual de clorhidrato de procaina o de lidocaína al 1 o 2 por 100 antes de administrar la inyección. La dosis necesaria de CELESTONE CRONODOSE se pasa del vial a la jeringa, en primer lugar, y a continuación se introduce el anestésico, agitando brevemente la jeringa. No se debe introducir el anestésico en el vial de CELESTONE CRONODOSE. No usar formulaciones de anestésicos que contengan parabenos.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



En la burnitis (subdeltoidea, subacromial o prepanelar) se consigue alivio de dolor y recuperación completa del movimiento a las pocas horas de la inyección intrabursal de 1 ml.

Los casos de burnitis aguda recidivante y de exacerbación de burnitis crónica suelen exigir varias inyecciones a intervalos de 1 a 2 semanas.

En tendinitis, tenosinovitis, peritendinitis y afecciones periarticulares inflamatorias, se recomienda inyectar 1 ml a intervalos de una o dos semanas, hasta un total de tres o cuatro inyecciones. La inyección debe practicarse en las vainas tendinosas afectadas y no en los tendones mismos. En las afecciones periarticulares inflamatorias, debe infiltrarse en la región dolorosa. Los quistes de las cápsulas articulares se tratan inyectando 0,50 ml en la cavidad quística.

La administración intraarticular de CELESTONE CRONODOSE está indicada en la artritis reumatoide y en la osteoartritis. Las dosis varían entre 0,25 ml y 2 ml, según el tamaño de la articulación afectada. La dosificación habitual es la siguiente: articulaciones muy grandes (cadera), 1 a 2 ml; articulaciones grandes (rodilla, tobillo y hombro), 1 ml; articulaciones medianas (codo y muñeca), 0,50 a 1 ml; articulaciones pequeñas (mano y tobillo), 0,25 a 0,50 ml.

En la artritis reumatoide y osteoartritis el alivio del dolor y de la rigidez se aprecia dos a cuatro horas después de la inyección intraarticular de 1 a 2 ml. El alivio persistente durante 1 a 4 semanas o más.

La inyección intraarticular debe practicarse con estricta asepsia. Se usan agujas de calibre 22 a 24. La técnica es la siguiente: la aguja, adaptada a una jeringa vacía, se introduce en la cavidad sinovial, y se aspira. Si se obtiene líquido sinovial, la punción ha sido correcta. A continuación se reemplaza la primera jeringa por otra cargada con CELESTONE CRONODOSE y se procede a la inyección.

La inyección intraarticular de CELESTONE CRONODOSE no causa dolor apreciable ni la exacerbación de este síntoma, que a veces se presenta unas horas después de la aplicación intraarticular de otros corticoides.

Una parte de la dosis administrada de CELESTONE CRONODOSE se absorbe sistémicamente después de inyectarse por vía intraarticular.

Por lo tanto se debe considerar esta absorción sistémica cuando se administra el fármaco por esta vía a pacientes que están en tratamiento con corticosteroides por vía oral o parenteral, particularmente en aquellos que reciben dosis elevadas.

**Administración intradérmica e intralesional:** Entre las afecciones que responden al tratamiento intralesional con CELESTONE CRONODOSE se encuentran las siguientes: Neurdermatitis localizada, liquen plano hipertrofico, eczema nummular, alopecia areata, lupus eritematoso discóide crónico, liquen simple circunscrito, psoriasis y queloides. El tratamiento intralesional se lleva a cabo inyectando por vía intradérmica (no subcutáneamente) 0,2 ml de CELESTONE CRONODOSE por cm<sup>2</sup>. Se utilizará una jeringa de tuberculina con aguja de 1,5 cm. de largo de calibre 0,5-0,6 mm. La medicación debe aplicarse de manera que forme un depósito intradérmico uniforme. Se recomienda no inyectar en total más de 1 ml por semana.

CELESTONE CRONODOSE es también eficaz para el tratamiento de las afecciones de los pies que responden a los corticosteroides. La burnitis que se presenta bajo el heloma duro cede a dos inyecciones de 0,25 ml aplicadas a intervalos de varios días. En ciertos padecimientos, como hallux rigidus (deformidad por flexión del dedo gordo), digitus quinti varus (desviación interna del quinto dedo) y artritis gotosa aguda se suele conseguir alivio rápido. El dolor y la rigidez pueden disminuir totalmente en cinco o quince minutos. En la mayor parte de los casos es posible administrar el medicamento con una jeringa para tuberculina con aguja de 2 cm de calibre 25. La dosis recomendable para la mayor parte de las afecciones del pie es de 0,25 a 0,50 ml, recomendándose intervalos de tres días a una semana. La artritis gotosa aguda puede requerir hasta 1 ml.

AGITARSE BIEN ANTES DE USARSE.

**CONTRAINDICACIONES:** Al igual que otros corticosteroides, CELESTONE CRONODOSE está contraindicado en infecciones micóticas sistémicas. Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables, zonas infectadas ni espacios intervertebrales.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



**Interacciones farmacológicas en pruebas de laboratorio:** Los corticosteroides pueden alterar los resultados de la prueba del tetrazolio nitrosilo para infecciones bacterianas y producir falsos resultados negativos.

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** Las reacciones adversas y efectos secundarios de CELESTONE CRONODOSE pueden ser habitualmente eliminados o reducidos al mínimo mediante una disminución de la dosis, ajuste que generalmente es preferible a la supresión de la medicación. Las reacciones adversas dependen, tanto en su incidencia como en su intensidad, de la dosis y de la duración del tratamiento. La mayoría de las reacciones suelen desaparecer espontáneamente después de la supresión del medicamento. Aunque con CELESTONE CRONODOSE los efectos secundarios han sido infrecuentes, hay que tener presente que con este preparado existe la posibilidad de que se produzcan los efectos secundarios habituales en los corticoides tales como retención de sodio y líquidos, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes predispuestos, edema, cara de luna (síndrome de Cushing), aumento de la susceptibilidad a las infecciones, insomnio, dolor de cabeza, rubor, sensación de calor, vértigo, mareo, nerviosismo, tendencia sicótica, inestabilidad emocional, temblor y/o inquietud, convulsiones, pseudotumor cerebral, debilidad muscular, pérdida de masa muscular, osteoporosis, fracturas vertebrales por compresión, úlcera péptica con posible perforación y hemorragia subiguiente, distensión abdominal, retardo en la cicatrización de las heridas, petequias y equimosis, posible supresión de la respuesta a test cutáneos, supresión del crecimiento en los niños, disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono, elevación del azúcar en sangre y manifestación de una diabetes mellitus latente, catarata subcapsular posterior, glaucoma, balance nitrogenado negativo y sensación de quemazón o dolor en el lugar de inyección.

**INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:**

**Síntomas:** En caso de sobredosis aguda con corticosteroides incluyendo betametasona, no es de esperar que aparezcan problemas que amenacen la vida. Excepto a dosis extremas, unos días a dosis excesivas de corticosteroides no parece causar resultados peligrosos, siempre que no existan contraindicaciones específicas tales como diabetes mellitus, glaucoma o úlcera péptica activa o en pacientes bajo tratamiento con digital, anticoagulantes tipo cumarinas o diméticos que causen eliminación excesiva de potasio.

**Tratamiento:** Las complicaciones resultantes de efectos metabólicos de los corticosteroides o de efectos perjudiciales en la enfermedad principal o secundaria, o como resultado de interacciones farmacológicas, deberán tratarse apropiadamente.

**Advertencia:** Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo. En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono (91) 562 04 20.

**PRESENTACION:** CELESTONE CRONODOSE Inyectable, caja de un frasco-vial de 2 ml.

**CONSERVACION:** No conservar a temperatura superior a 25°C.

CON RESETA MEDICA.

**LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Joséfa Valcárcel, 38  
28027 Madrid  
Tel.: 91 3210600

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia Española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

BUPIVACAÍNA INYECTABLE BRAUN 0,25% AMPOLLA VIDRIO

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

1 ml de solución contiene:

Ingrediente activo  
Bupivacaína clorhidrato 2,5 mg

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1. Indicaciones terapéuticas**

Anestesia de infiltración  
Anestesia de conducción  
Anestesia epidural  
Anestesia espinal  
Bloqueo simpático  
Bloqueos diagnósticos  
Bloqueos terapéuticos para el tratamiento del dolor  
Anestesia epidural y caudal para parto vaginal

**4.2. Farmacología y forma de administración**

**4.2.1. Plan de dosificación y duración del tratamiento recomendados**

Se debe utilizar siempre la dosis más pequeña requerida para producir la anestesia deseada. La dosificación debe ajustarse individualmente de acuerdo con la edad y peso del paciente así como a las particularidades de cada caso.

Las instrucciones de dosificación que se relacionan más adelante se refieren a una administración única a adultos de 70 kg de peso. La administración repetida o intermitente es posible.

Dosis máxima recomendada para administración única:

Hasta 60 ml de clorhidrato de bupivacaína 0,25% o hasta 2 mg de clorhidrato de bupivacaína por kg de peso corporal, correspondientes a una dosis máxima de 150 mg.

En pacientes debilitados la dosis debe ser menor de 2 mg/kg de peso corporal.

Para uso en obstetricia la dosis debe reducirse aproximadamente un 30% para tener en cuenta las características anatómicas alteradas del espacio epidural y la mayor sensibilidad a los anestésicos locales durante el embarazo.

Ejemplos de dosificación por indicaciones: Bupivacaína 0,25%

CORREO ELECTRÓNICO

Suplenecio@agencia.es

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA <http://www.ema.es/cima>

D. CAJPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28002 MADRID

Anestesia por infiltración	hasta 60 ml
Bloqueo intercostal por segmento	4 - 8 ml
Bloqueo paravertebral	5 - 10 ml
Anestesia epidural	15 - 20 ml
Analgesia o anestesia epidural, continua	
- Dosis inicial	8 - 10 ml
- Dosis de mantenimiento a intervalos de 30-100 min	5 - 6 ml
Bloqueo del plexo cervical por segmento y cara	3 - 5 ml
Bloqueo del compartimento de Psoas, bloqueo sacral	15 - 40 ml
Bloqueo del ganglio estrellado	5 - 10 ml
Bloqueo del nervio trigeminal	1 - 5 ml
Bloqueo "3 en 1"	10 - 30 ml

Para la anestesia epidural la dosis depende de la edad, los niños y los ancianos requieren dosis menores que los adultos jóvenes o de mediana edad. A continuación se indica una guía de dosificación para la región lumbar.

5 años	: 0,5 ml/segmento
10 años	: 0,9 ml/segmento
15 años	: 1,3 ml/segmento
20 años	: 1,5 ml/segmento
40 años	: 1,3 ml/segmento
60 años	: 1,0 ml/segmento
80 años	: 0,7 ml/segmento

La administración repetida o continua es especialmente aplicable a la anestesia epidural y de plexos. Como guía, en el caso de la anestesia de plexo del brazo con catéter, a las 12 horas de la primera inyección de la dosis máxima (preferiblemente de bupivacaína 0,5%) puede realizarse una segunda inyección de 30 ml de bupivacaína 0,25%, seguida tras aproximadamente 10 horas por una tercera inyección de 30 ml de bupivacaína 0,25%. Para la anestesia epidural continua de la región lumbar es adecuada una dosis de 4 - 8 ml de bupivacaína 0,25% por hora.

**4.2.2. Forma de administración**

Bupivacaína Inyectable Braun está indicada para la inyección intracutánea, subcutánea, intramuscular, epidural, periarticular, intraarticular, perineural y perioral.

Antes de la inyección debe asegurarse que la aguja no está situada intravascularmente. La inyección debe efectuarse de forma lenta y fraccionada.

Normas básicas a seguir:

1. Elegir la menor dosificación posible.
2. Utilizar una aguja de la dimensión apropiada.
3. Inyectar lentamente con varias aspiraciones en dos planos (rotar la aguja 180°).
4. No inyectar en regiones infectadas.
5. Controlar la presión sanguínea.



MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia Española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



6. Tener en cuenta la premedicación. La premedicación debería incluir la administración profiláctica de atropina y - especialmente si es necesario inyectar grandes cantidades de anestésico local - un barbitúrico de acción corta.

7. Si es necesario, suspender la administración de anticoagulantes antes de la administración del anestésico local.

8. Observar las contraindicaciones generales y específicas para los diversos métodos de anestesia local o regional.

**Nota**

No dejar nunca agujas en recipientes abiertos.

Antes de administrar un anestésico local debe asegurarse que el equipo necesario para la reanimación, p.ej. fuente de oxígeno, material para mantener libre el tracto respiratorio y medicación de emergencia para el tratamiento de las reacciones tóxicas, está disponible de forma inmediata.

Deben consultarse textos clásicos relativos a la ejecución de anestesia epidural y otros procedimientos de anestesia local.

Deben tomarse precauciones para evitar la inyección intravascular accidental. La aspiración cuidadosa y una dosis de prueba son esenciales. La dosis de prueba debe consistir en 3 - 5 ml de anestésico local, preferiblemente junto con una cantidad adecuada de adrenalina, ya que la inyección intravascular de adrenalina es rápidamente detectable por un incremento del ritmo cardíaco.

Debe mantenerse el contacto verbal con el paciente y el ritmo cardíaco debe ser medido repetidamente hasta 5 minutos después de la administración de la dosis de prueba. Debe repetirse la aspiración antes de administrar la dosis principal. La dosis principal debe inyectarse lentamente y, especialmente al incrementar la dosis, mantener contacto constante con el paciente. La administración debe interrumpirse inmediatamente a los primeros síntomas de toxicidad.

**4.3. Contraindicaciones**

Bupivacaína Inyectable Bramm 0,25% está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a anestésicos locales de tipo amida y en pacientes con disfunciones severas de la conducción del impulso cardíaco, insuficiencia cardíaca descompensada y shock cardiogénico e hipovolémico. Está también contraindicada en pacientes con enfermedad nerviosa degenerativa activa y en pacientes con defectos graves de la coagulación.

Bupivacaína Inyectable Bramm 0,25% está contraindicada para la anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier), ya que si el aislamiento de la extremidad es incompleto la bupivacaína entrará directamente en la circulación pudiendo provocar reacciones tóxicas.

El anestésico local no debe ser inyectado en regiones infectadas.

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones generales y específicas para los distintos métodos de anestesia local y regional.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

**4.4.1. Advertencias especiales**

Pueden aparecer diversos síntomas neurológicos y cardiovasculares (ver sección 4.8.) como signos de toxicidad sistémica como resultado de sobredosificación, administración intravascular accidental, punción accidental de la cubierta dural del nervio óptico (en el bloqueo retrobulbar) o estados de absorción acelerada de bupivacaína. Pueden producirse severas reacciones cardiovasculares e incluso parada cardíaca sin previos síntomas de aviso.

**4.4.2. Precauciones especiales de empleo**

Bupivacaína Inyectable Bramm 0,25% debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, insuficiencia renal, enfermedad vascular obstructiva, arterioesclerosis o neuropatía diabética.

Para otras precauciones ver sección 4.2.2.

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.**

La administración de anestésicos locales junto con vasoconstrictores prolonga el efecto y reduce la concentración plasmática del anestésico local.

La administración de heparina, antiinflamatorios no esteroideos (ANES) y substitutos del plasma, en particular dextrans, puede incrementar la tendencia a la hemorragia por inyección de anestésicos locales.

Debe evitarse la punción vascular directa en pacientes bajo terapia de anticoagulación y el estado de coagulación debe controlarse en pacientes con riesgo de hemorragia, en particular si el procedimiento anestésico regional se realiza en la proximidad de la médula espinal. Se requiere cuidadosa monitorización del estado de coagulación en pacientes a los que se administra heparina de bajo peso molecular y sometidos a anestesia regional cerca de la médula espinal.

Asimismo, puede ser necesario el control del estado de coagulación en pacientes tras medicación múltiple con ANES.

**4.6. Embarazo y lactancia**

Durante las primeras etapas del embarazo la Bupivacaína Inyectable Bramm 0,25% sólo debería ser administrada tras una estricta consideración de las indicaciones.

Cuando se lleve a cabo la anestesia epidural durante las últimas semanas del embarazo, la dosis debe reducirse a aproximadamente un tercio, considerando las características anatómicas alteradas del espacio epidural y la mayor sensibilidad a los efectos terapéuticos y tóxicos de los anestésicos locales durante el embarazo.

Aunque la exposición fetal determinada por la relación de concentraciones plasmáticas fetal : materno (0,2 - 0,4) es menor para la bupivacaína que para otros anestésicos locales, el recién nacido debe ser estrechamente vigilado con respecto a posibles efectos del anestésico.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



La bupivacaína pasa a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que no suponen riesgo para el lactante.

**4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria**

Cuando se administra este medicamento el médico debe decidir en cada caso particular si el paciente puede conducir un vehículo, utilizar maquinaria o desarrollar actividades que requieran completa capacidad de reacción.

Se ha demostrado que la bupivacaína, administrada intramuscularmente, puede afectar algunas funciones psicomotoras relacionadas con la capacidad de conducir durante algunas horas después de la inyección.

**4.8. Reacciones adversas**

Los posibles efectos secundarios tras la administración de bupivacaína son esencialmente los mismos que los producidos por otros anestésicos locales de tipo amida.

Muy raramente pueden producirse reacciones alérgicas a anestésicos locales de tipo amida.

Son esperables reacciones sistémicas tóxicas leves a concentraciones plasmáticas superiores a 1,6 - 2 mg/l, mientras que la concentración umbral para las convulsiones es 2 - 4 mg/l. Dichas concentraciones plasmáticas pueden aparecer con dosis excesivas (concentración demasiado elevada o volumen demasiado grande), tras inyección intravascular inadvertida, o tras la administración de dosis estándar a pacientes en situación general deteriorada o con enfermedad hepática o renal.

La intoxicación afecta tanto al sistema nervioso central (SNC) como al sistema cardiovascular (SCV). Pueden distinguirse dos fases: la intoxicación leve a moderadamente severa se caracteriza por estimulación, mientras que la intoxicación severa se caracteriza por sedación y parálisis. Los síntomas son:

Clase de reacciones:

de las intoxicaciones:

SNC

SCV

**Síntomas de la fase de estimulación**

Intoxicación leve	Síntomas de la fase de estimulación	Intoxicación moderadamente grave
	hormigueo en los labios, parestesia de la lengua, embotamiento de la boca, timbrazo, sabor metálico, ansiedad, desasosiego, temblores, espasmos musculares, vómitos	palpitaciones, hipertensión, taquicardia, taquipnea
		taquicardia, arritmia, palidez, cianosis

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

mídrasis,  
náuseas, vómitos  
taquipnea

**Síntomas de la fase de parálisis**

Intoxicación grave

somnolencia, estupor  
respiración irregular  
parada respiratoria  
pérdida de tono  
vómito con aspiración  
parálisis de esfínteres  
muerte

cianosis severa  
hipotensión  
parada cardíaca  
lipo-astasia

**4.9. Sobredosificación**

**4.9.1. Síntomas**

Los síntomas de sobredosificación del anestésico local son los síntomas de intoxicación descritos anteriormente (ver Reacciones adversas, secc 4.8.).

**4.9.2. Tratamiento de emergencia, antidotos**

La aparición de uno o más síntomas requiere acciones inmediatas.

1. Cesará la administración del anestésico local.
2. Asegurar y mantener abierta una vía aérea. Administrar oxígeno (100% O<sub>2</sub>) e instaurar respiración controlada o asistida, inicialmente vía máscara y bolsa de aire y posteriormente mediante intubación. La oxigenoterapia no debe interrumpirse cuando desaparezcan los síntomas sino que debe continuarse varios minutos más.
3. Si aparecen convulsiones inyectar un barbitúrico de acción ultracorta, como el tiopental (50 - 100 mg) o diazepam (5 - 10 mg), por vía intravenosa en pequeñas dosis repetidas, pero sólo hasta que las convulsiones sean controladas. También se recomienda administrar un relajante muscular de acción corta como la succinilcolina (1 mg/kg de peso corporal), intubar y suministrar respiración artificial con 100% O<sub>2</sub>.
4. Controlar inmediatamente la presión sanguínea, el pulso y el diámetro de la pupila.
5. Si existe hipotensión bajar inmediatamente la cabeza del paciente y administrar un vasoconstrictor que estimule preferentemente el miocardio. Adicionalmente administrar fluidos (p.ej. solución de electrolitos).
6. Se puede producir una anestesia espinal extensa (total) por inyección intratecal accidental durante la anestesia epidural. Los primeros síntomas son agitación y somnolencia que pueden proseguir a inconsciencia y parada respiratoria. El tratamiento de la anestesia espinal extensa (total) consiste en asegurar y mantener abierta una vía aérea, administrar oxígeno (100 % O<sub>2</sub>) y - si es necesario- instaurar respiración asistida y controlada.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios





Se asume que las medidas a tomar si se sospecha un paro cardíaco son conocidas. En caso de incidente grave es recomendable consultar a un especialista en anestesiología y cuidados intensivos.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

La bupivacaína es un anestésico local lipofílico de tipo amida con un pK<sub>a</sub> de 8,1. Su inicio de acción es moderadamente lento pero su efecto anestésico local es de mayor duración, comparado con la mayoría de las otras drogas del mismo grupo.

Como los anestésicos locales en general, la bupivacaína reduce la permeabilidad de la membrana y la entrada rápida de sodio, inhibiendo por lo tanto la generación y conducción de impulsos nerviosos. Dicha acción reduce de forma dosis-dependiente la excitabilidad nerviosa (umbral eléctrico incrementado) dando lugar a una propagación insuficiente del impulso y el consiguiente bloqueo de la conducción.

Las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas son bloqueadas en mayor medida que las fibras motoras. Este bloqueo diferencial del dolor y otras funciones sensoriales se consigue más fácilmente con la bupivacaína que con otros anestésicos locales.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La bupivacaína es casi totalmente absorbida desde el lugar de administración. La velocidad de absorción varía pero es especialmente rápida en tejidos muy vascularizados.

Tras su absorción la bupivacaína es metabolizada en el hígado mediante oxidación, N-desalquilación y otras rutas de biotransformación. Sólo aproximadamente el 6% de la dosis administrada es excretada en la orina en forma de bupivacaína.

La bupivacaína se une en un 95% a las proteínas plasmáticas (principalmente α-glicoproteína ácida). La droga es eliminada del organismo con una vida media de aproximadamente 2,7 h, siendo el aclaramiento plasmático de aproximadamente 0,6 l/min.

La bupivacaína atraviesa fácilmente la barrera placentaria por simple difusión. Cuando la droga se utiliza para anestesia obstétrica, la relación de concentraciones plasmáticas fetal/maternal es 0,2 - 0,4. Los neonatos eliminan la droga aproximadamente a la misma velocidad que sus madres.

La biodisponibilidad de la bupivacaína en el lugar de acción es del 100%.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

### 5.3.1. Toxicidad aguda

#### a. Toxicidad sistémica

El estudio de la toxicidad aguda de la bupivacaína en animales de experimentación reveló una DL<sub>50</sub> para el ratón (i.v.) de entre 6 mg/kg de peso corporal y 10 mg/kg de peso corporal. Los valores correspondientes para ratas y conejos fueron de 5 - 6 mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, el margen entre estos valores y la dosis terapéutica máxima humana (2 mg/kg de peso corporal) es relativamente pequeña.

#### b. Toxicidad local

El estudio de la toxicidad local de la bupivacaína en varias especies animales ha revelado una considerable, aunque reversible, toxicidad tisular.

### 5.3.2. Toxicidad de dosis repetidas

Las investigaciones de la toxicidad subcrónica en la administración local de bupivacaína a animales (ratas, conejos, ovejas) revelaron atrofia de las fibras musculares. Sin embargo, se observó una recuperación completa de la contractilidad.

No se dispone de resultados de investigaciones sobre la toxicidad crónica.

### 5.3.3. Carcinogenicidad

No se han llevado a cabo estudios del potencial carcinogénico de la bupivacaína.

### 5.3.4. Mutagenicidad

No se dispone de resultados de estudios de mutagenicidad.

### 5.3.5. Embriotoxicidad

En animales de experimentación (rata y conejo) se han obtenido efectos embriotóxicos (reducción de la supervivencia fetal) a dosis correspondientes a 5-9 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Relación de excipientes

Cloruro sódico, hidróxido sódico (ajuste de pH) y agua para inyectables.

### 6.2. Incompatibilidades

No procede

### 6.3. Período de validez

La caducidad de Bupivacaína Inyectable Braun 0,25% en envases de vidrio es de 2 años.

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios



### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Bupivacaína Inyectable Braun 0,25% puede ser almacenada a temperatura ambiente.

### 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

El producto es suministrado en:

Viales de vidrio	de 20 ml
Ampollas de vidrio	de 10 ml
Ampollas de vidrio	de 5 ml

### 6.6. Instrucciones de uso/manipulación

Las soluciones para inyección están destinadas a un solo uso. La administración debe llevarse a cabo inmediatamente después de la apertura del vial o la ampolla.

Los restos no usados deben desecharse.

### 6.7. Nombre y domicilio del titular de la autorización de comercialización

B. Braun Medical S.A.  
Ctra. Terrassa, 121  
08191 Rubí (Barcelona)

## 7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 1997

MINISTERIO DE SANIDAD,  
POLÍTICA SOCIAL  
E IGUALDAD  
Agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

# DESCRIPCIÓN DEL INSTRUMENTO

## Cuestionario de Salud SF-12

**Versión española del Cuestionario de Salud SF-12  
adaptada por J. Alonso y cols.:**

**Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-IMAS)**  
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios  
c/Doctor Aiguader, 80 E-08003 Barcelona  
Tel. (+34) 93 225 75 53, Fax (+34) 93 221 40 02  
[www.imim.es](http://www.imim.es)



**BiblioPRO**

**Biblioteca Virtual de Instrumentos de Resultados Percibidos por los Pacientes**

BiblioPRO es una página web desarrollada por la Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios del Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-IMAS) en el marco de la Red IRYSS (Red de Investigación cooperativa para la Investigación en Resultados de Salud y Servicios Sanitarios).  
Financiada por el Instituto de Salud Carlos III (G03/202). [www.rediryss.net](http://www.rediryss.net)

---

## DESCRIPCIÓN DEL CUESTIONARIO DE SALUD SF-12

El cuestionario de Salud SF-12 es la adaptación realizada para España por Alonso y cols.<sup>1,2</sup> del SF-12 Health Survey<sup>3,4</sup>. El SF-12 es una versión reducida del Cuestionario de Salud SF-36 diseñada para usos en los que éste sea demasiado largo. El SF-12 se contesta en una media de  $\leq 2$  min. y el SF-36 entre 5 y 10 min.

El SF-12 ha demostrado ser una alternativa útil cuando el tamaño de muestra es elevado (500 individuos o más) debido a la pérdida de precisión con respecto al SF-36.

**¡IMPORTANTE:** Actualmente se recomienda la versión 2!

Existen dos versiones del Cuestionario de Salud SF-12. La versión 1 se desarrolló en E.E.U.U. en 1994<sup>3,4</sup> y la versión 2 en 2002, con el objetivo principal de permitir obtener puntuaciones de las ocho dimensiones del SF-36 (la versión 1 sólo permite obtener dos puntuaciones sumario). Las modificaciones respecto a la versión 1 son básicamente de dos tipos: a) mejoras en instrucciones y presentación destinadas a facilitar la auto-administración; y b) número de opciones de respuesta.

### Ejemplo de ítems del SF-12

6. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
Se sintió calmado y tranquilo? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Tuvo mucha energía? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Se sintió desanimado y deprimido? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

### Concepto medido

Este instrumento proporciona un perfil del estado de salud y es una de las escalas genéricas más utilizadas en la evaluación de los resultados clínicos, siendo aplicable tanto para la población general como para pacientes con una edad mínima de 14 años y tanto en estudios descriptivos como de evaluación.

### Administración

Se trata de un cuestionario auto-administrado, aunque también se ha utilizado administrado mediante un entrevistador en entrevista personal, telefónica o mediante soporte informático. El tiempo de cumplimentación es de  $\leq 2$  minutos.

### Dimensiones e ítems

Consta de 12 ítems provenientes de las 8 dimensiones del SF-36 Función Física (2), Función Social (1), Rol físico (2), Rol Emocional (2), Salud mental (2), Vitalidad (1), Dolor corporal (1), Salud General (1).

Las opciones de respuesta forman escalas de tipo Likert que evalúan intensidad o frecuencia. El número de opciones de respuesta oscila entre tres y seis, dependiendo del ítem.

### Cálculo de las puntuaciones

**IMPORTANTE:** La versión 1 sólo permite obtener dos puntuaciones sumario. La versión 2 permite obtener, además de las puntuaciones sumario, las ocho dimensiones del SF-36.

Las dos puntuaciones resumen son: medida sumario física y mental.

Para facilitar la interpretación éstas puntuaciones se estandarizan con los valores de las normas poblacionales, de forma que 50 (desviación estándar de 10) es la media de la población general. Los valores superiores o inferiores a 50 deben interpretarse como mejores o peores, respectivamente, que la población de referencia.

Para cada una de las 8 dimensiones, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud).

Se recomienda que tanto la recodificación de ítems como la puntuación de las escalas se haga en un ordenador utilizando los algoritmos de puntuación documentados o el software disponible.

**Bibliografía:**

- 1.- Vilagut G, Ferrer M, Rajmil M, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana J. M, Santed R, Valderas J. M, Ribera A, Domingo-Salvany A, and Alonso J. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* 2005; 19 (2):135-50.
- 2.- Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C y de la Fuente L. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin Barc* 1998; 111:410-416.
- 3.- Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34:220-33.
- 4.- Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:1171-8.



342062

Datos para el estudio

Día:	Mes:	Año: (20...)	Número identificador:
<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> Enero <input type="checkbox"/> Julio	0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> Febrero <input type="checkbox"/> Agosto	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 11 <input type="checkbox"/> 12 <input type="checkbox"/> 13 <input type="checkbox"/> 14 <input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> Marzo <input type="checkbox"/> Septiembre	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 16 <input type="checkbox"/> 17 <input type="checkbox"/> 18 <input type="checkbox"/> 19 <input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> Abril <input type="checkbox"/> Octubre	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 21 <input type="checkbox"/> 22 <input type="checkbox"/> 23 <input type="checkbox"/> 24 <input type="checkbox"/> 25	<input type="checkbox"/> Mayo <input type="checkbox"/> Noviembre	4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 26 <input type="checkbox"/> 27 <input type="checkbox"/> 28 <input type="checkbox"/> 29 <input type="checkbox"/> 30	<input type="checkbox"/> Junio <input type="checkbox"/> Diciembre	5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 31		6 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		7 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		8 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

## Cuestionario de Salud SF-12 (versión 2)

Versión española de SF-12v2™ Health Survey © 1992, 2002  
adaptada por J. Alonso y cols.

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-IMAS)  
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios  
c/Doctor Aiguader, 80 E-08003 Barcelona  
Tel. (+34) 93 225 75 53, Fax (+34) 93 221 40 02  
www.imim.es



Este instrumento ha superado los estándares de calidad del **Medical Outcome Trust** y de la Red Cooperativa para la Investigación en Resultados de Salud y Servicios Sanitarios (**Red IRYSS**).  
El cuestionario y su material de soporte están disponibles en BiblioPRO, la biblioteca virtual de la Red IRYSS ([www.rediryss.net](http://www.rediryss.net)).



342062

# Su Salud y Bienestar

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.  
*Gracias por contestar a estas preguntas.*

Para cada una de las siguientes preguntas, por favor marque con una  la casilla que mejor corresponda a su respuesta.

## 1. En general, usted diría que su salud es:

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

## 2. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual. ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
a. <u>Esfuerzos moderados</u> , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora. ....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
b. Subir <u>varios</u> pisos por la escalera. ....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3



342062

**3. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?**

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
a. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. ¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

**5. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?**

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5





342062

6. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante **las 4 últimas semanas**. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante **las últimas 4 semanas** ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
Se sintió calmado y tranquilo? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Tuvo mucha energía? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Se sintió desanimado y deprimido? .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

*Gracias por contestar a estas preguntas*



342062

## OBTENCIÓN AUTOMÁTICA DE LAS PUNTUACIONES DEL CUESTIONARIO

Este cuestionario ha sido diseñado con un software de captura automática de las respuestas (TeleForm<sup>®</sup>), que hace posible obtener rápidamente y sin errores una base de datos con las puntuaciones mediante lectura por escáner.

Si desea utilizar este servicio de Obtención de las puntuaciones y entrada de datos póngase en contacto con :

[BiblioPRO@imim.es](mailto:BiblioPRO@imim.es)

### MUY IMPORTANTE

Si desea utilizar este servicio **no debe realizar modificaciones** del cuestionario (la impresión debe ser clara y absolutamente fiel al documento PDF descargado).

El **código digital** y los **puntos de anclaje** (los cuatro cuadrados negros de las esquinas) deben de estar **bien definidos** para poder escanear satisfactoriamente el cuestionario. Tenga mucho cuidado con los dos cuadrados inferiores, si quedaran recortados por un error de impresión no se podría capturar la información.



Para obtener más información sobre este servicio y sus tarifas consulte la sección de "Puntuaciones" de la página principal de BiblioPRO en [www.redirys.net](http://www.redirys.net)

*Esta página **NO** es necesaria para el estudio ni para la captura de datos.  
Aconsejamos no incluir ésta hoja en los cuestionarios del estudio.*

10.6 Questionari Constant.

CONSULTAS EXTERNAS	UNIDAD DE HOMBRO			
CONSTANT SCORE				
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; min-height: 40px;">                     NHC y Nombre del Paciente                 </div>	<b>Operación/Diagnostico:</b> <hr/> <b>Examen:</b> Pre-op 3 meses            6 meses 1 año                2 años            ___ años	<b>Fecha:</b> Lateralidad: R    L		
<b>A.- Dolor (/15): media (1 + 2/2) <input type="text"/> A</b>				
1. ¿Cuánto dolor tiene dolor en el hombro en sus actividades de la vida diaria? No = 15 pts,    Mild pain = 10 pts,    Moderata = 5 pts,    Severe or permanent = 0 pts.    ___				
2. Escala lineal: Si "0" significa no tener dolor y "15" el mayor dolor que pueda sentir, haga un círculo sobre el nivel de dolor de su hombro a La puntuación es inversamente proporcional a la la escala de dolor (Por ejemplo, un nivel de 5 son 10 puntos)				
Nivel de dolor: <span style="display: inline-block; width: 100px; height: 15px; background-color: #ccc; border: 1px solid #000;"></span>				
Puntos: <span style="display: inline-block; width: 100px; height: 15px; background-color: #ccc; border: 1px solid #000; text-align: center; font-size: 8px;">                         0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15                          15 14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0                     </span> ___				
<b>B.- Actividades de la vida diaria (/20) Total (1 + 2 + 3 + 4) <input type="text"/> B</b>				
1. ¿Esta limitada tu vida diaria por tu hombro? No = 4,    Limitacio moderada = 2,    Limitacion severa = 0    ___				
2. ¿Esta limitada tu actividad deportiva por tu hombro? No = 4,    Limitacio moderada = 2,    Limitacion severa = 0    ___				
3. ¿Te despiertas por el dolor de hombro? No = 2,    A veces = 1,    Si = 0    ___				
4. ¿Hasta que altura puedes elevar tu brazo para coger un objeto (pe. un vaso)? Cintura = 2, Xiphoides (esternon) = 4, Cuello = 6, Cabeza = 8, Sobre cabeza = 10    ___				
<b>C.- Balance articular (/40): Total (1 + 2 + 3 + 4) <input type="text"/> C</b>				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <b>1.- Flexion anterior:</b>    0-3            0 pts                                                                31-60            2 pts                                                                61-90            4 pts                                                                91-120           6 pts                                                                121-150          8 pts                                                                &gt;150            10 pts                         </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <b>2.- Abduccion:</b>            0-30                                                                31-60                                                                61-90                                                                91-120                                                                121-150                                                                &gt;150                         </td> </tr> </table>			<b>1.- Flexion anterior:</b> 0-3            0 pts 31-60            2 pts 61-90            4 pts 91-120           6 pts 121-150          8 pts >150            10 pts	<b>2.- Abduccion:</b> 0-30 31-60 61-90 91-120 121-150 >150
<b>1.- Flexion anterior:</b> 0-3            0 pts 31-60            2 pts 61-90            4 pts 91-120           6 pts 121-150          8 pts >150            10 pts	<b>2.- Abduccion:</b> 0-30 31-60 61-90 91-120 121-150 >150			
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <b>3.- Rotacion externa:</b>    ___                                Mano nuca                    0 pts                                Mano detras de la cabeza y codos delante    2 pts                                Mano detras de la cabeza y codos detras    4 pts                                Mano sobre la cabeza y codos delante    6 pts                                Mano sobre la cabeza y codos detras    8 pts                                Elevacion completa del brazo    10 pts                         </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <b>4.- Rotacion interna: (Pulgar hasta)</b>    ___                                Muslo                                Nalga                                Artic. SI                                Cintura                                T12                                Entre las escapulas                         </td> </tr> </table>			<b>3.- Rotacion externa:</b> ___ Mano nuca                    0 pts Mano detras de la cabeza y codos delante    2 pts Mano detras de la cabeza y codos detras    4 pts Mano sobre la cabeza y codos delante    6 pts Mano sobre la cabeza y codos detras    8 pts Elevacion completa del brazo    10 pts	<b>4.- Rotacion interna: (Pulgar hasta)</b> ___ Muslo Nalga Artic. SI Cintura T12 Entre las escapulas
<b>3.- Rotacion externa:</b> ___ Mano nuca                    0 pts Mano detras de la cabeza y codos delante    2 pts Mano detras de la cabeza y codos detras    4 pts Mano sobre la cabeza y codos delante    6 pts Mano sobre la cabeza y codos detras    8 pts Elevacion completa del brazo    10 pts	<b>4.- Rotacion interna: (Pulgar hasta)</b> ___ Muslo Nalga Artic. SI Cintura T12 Entre las escapulas			
<b>D.- Fuerza (/25): Puntos: media (kg) x 2 = <input type="text"/> D</b>				
Primera medicion:    Segunda medicion:    Tercera medicion:    Cuarta medicion:    Quinta medicion: Average pulls:				
<b>TOTAL (/100): A + B + C + D <input type="text"/></b>				

### DISABILITIES OF THE ARM, SHOULDER AND HAND

## DASH

#### SCORING THE DASH

In the spring of 2002, we introduced a revised scoring method for the DASH Outcome Measure. This new method is algebraically equivalent to the original but it is simpler, more efficient and less complicated to use when dealing with missing data. For these reasons, we recommend adopting this revised method; however, it does not matter which method you use as you will end up with the same score.

The DASH is scored in two components: the disability/symptom questions (30 items, scored 1-5) and the optional high performance sport/music or work section (4 items, scored 1-5).

#### Disability/symptom score

At least 27 of the 30 items must be completed for a score to be calculated. The assigned values for all completed responses are simply summed and averaged, producing a score out of five. This value is then transformed to a score out of 100 by subtracting one and multiplying by 25. This transformation is done to make the score easier to compare to other measures scaled on a 0-100 scale. A higher score indicates greater disability.

DASH disability/symptom score =

$$\frac{[(\text{sum of } n \text{ responses}) - 1] \times 25}{n}$$

where n is equal to the number of completed responses.

#### Optional modules (sport/music or work)

Each optional module consists of four items, which may or may not be used by individuals because of the nature of the questions. The goal of the optional modules is to identify the specific difficulties that professional athletes/performing artists or other groups of workers might experience but which may not affect their activities of daily living and consequently may go "undetected" in the 30-item portion of the DASH.

The same procedure described above is followed to calculate the optional four-item module score. All four questions must be answered in order to calculate the score. Simply add up the assigned values for each response and divide by four (number of items); subtract one and multiply by 25 to get a score out of 100.

#### Missing Items

If more than 10 percent of the items (that is, more than three items) are left blank by the respondent, you will not be able to calculate a DASH disability/symptom score. By this same rule (that is, no more than 10 percent of the items can be left blank), no missing values can be tolerated in the high-performance sports/performing arts or work module because the module consists of only four items. This missing data "rule" applies to both the original and revised scoring methods.

---

# DASH

## Versión Española (España)



### Instrucciones

Este cuestionario le pregunta sobre sus síntomas así como su capacidad para realizar ciertas actividades o tareas.

Por favor conteste cada pregunta basándose en su condición o capacidad durante la última semana. Para ello marque un círculo en el número apropiado.

Si usted no tuvo la oportunidad de realizar alguna de las actividades durante la última semana, por favor intente aproximarse a la respuesta que considere que sea la más exacta.

No importa que mano o brazo usa para realizar la actividad; por favor conteste basándose en la habilidad o capacidad y como puede llevar a cabo dicha tarea o actividad.

© Institute for Work & Health 2006. All rights reserved.

Spanish (Spain) translation courtesy of Dr. R.S. Rosales, MD, PhD, Institute for Research in Hand Surgery, GECOT, Unidad de Cirugía de La Mano y Microcirugía, Tenerife, Spain

Por favor puntúe su habilidad o capacidad para realizar las siguientes actividades durante la última semana. Para ello marque con un círculo el número apropiado para cada respuesta.

	Ninguna dificultad	Dificultad leve	Dificultad moderada	Mucha dificultad	Imposible de realizar
1. -Abrir un bote de cristal nuevo	1	2	3	4	5
2.-Escribir	1	2	3	4	5
3.- Girar una llave	1	2	3	4	5
4.- Preparar la comida	1	2	3	4	5
5.-Empujar y abrir una puerta pesada	1	2	3	4	5
6.-Colocar un objeto en una estantería situadas por encima de su cabeza.	1	2	3	4	5
7.-Realizar tareas duras de la casa (p. ej. fregar el piso, limpiar paredes, etc.	1	2	3	4	5
8.-Arreglar el jardín	1	2	3	4	5
9.-Hacer la cama	1	2	3	4	5
10.-Cargar una bolsa del supermercado o un maletín.	1	2	3	4	5
11.-Cargar con un objeto pesado (más de 5 Kilos)	1	2	3	4	5
12.-Cambiar una bombilla del techo o situada más alta que su cabeza.	1	2	3	4	5
13.-Lavarse o secarse el pelo	1	2	3	4	5
14.-Lavarse la espalda	1	2	3	4	5
15.- Ponerse un jersey o un suéter	1	2	3	4	5
16.-Usar un cuchillo para cortar la comida	1	2	3	4	5

17.-Actividades de entretenimiento que requieren poco esfuerzo (p. ej. jugar a las cartas, hacer punto, etc.)	1	2	3	4	5
18.-Actividades de entretenimiento que requieren algo de esfuerzo o impacto para su brazo, hombro o mano (p. ej. golf, martillar, tenis o a la petanca)	1	2	3	4	5
19.-Actividades de entretenimiento en las que se mueva libremente su brazo (p. ej. jugar al platillo "frisbee", badminton, nadar, etc.)	1	2	3	4	5
20.- Conducir o manejar sus necesidades de transporte (ir de un lugar a otro)	1	2	3	4	5
21.- Actividad sexual	1	2	3	4	5
	No, para nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
22.- Durante la última semana, ¿ su problema en el hombro, brazo o mano ha interferido con sus actividades sociales normales con la familia, sus amigos, vecinos o grupos?	1	2	3	4	5

	No para nada	Un poco	Regular	Bastante limitado	Imposible de realizar
23.- Durante la última semana, ¿ha tenido usted dificultad para realizar su trabajo u otras actividades cotidianas debido a su problema en el brazo, hombro o mano?	1	2	3	4	5

Por favor ponga puntuación a la gravedad o severidad de los siguientes síntomas

	Ninguno	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
24.-Dolor en el brazo, hombro o mano.	1	2	3	4	5
25.- Dolor en el brazo, hombro o mano cuando realiza cualquier actividad específica.	1	2	3	4	5
26.-Sensación de calambres (hormigueos y alfilerazos) en su brazo hombro o mano.	1	2	3	4	5
27.-Debilidad o falta de fuerza en el brazo, hombro, o mano.	1	2	3	4	5
28.-Rigidez o falta de movilidad en el brazo, hombro o mano.	1	2	3	4	5



	No	Leve	Moderada	Grave	Dificultad extrema que me impedía dormir
29.- Durante la última semana, ¿cuanta dificultad ha tenido para dormir debido a dolor en el brazo, hombro o mano?	1	2	3	4	5

	Totalmente falso	Falso	No lo sé	Cierto	Totalmente cierto
30.- Me siento menos capaz, confiado o útil debido a mi problema en el brazo, hombro, o mano	1	2	3	4	5

### Módulo de Trabajo (Opcional)

Las siguientes preguntas se refieren al impacto que tiene su problema del brazo, hombro o mano en su capacidad para trabajar (incluyendo las tareas de la casa si ese es su trabajo principal)

Por favor, indique cuál es su trabajo/ocupación: \_\_\_\_\_

Yo no trabajo (usted puede pasar por alto esta sección).

Marque con un círculo el número que describa mejor su capacidad física en la semana pasada. **¿Tuvo usted alguna dificultad...**

	Ninguna dificultad	Dificultad leve	Dificultad moderada	Mucha dificultad	Imposible
1. para usar su técnica habitual para su trabajo?	1	2	3	4	5
2. para hacer su trabajo habitual debido al dolor del hombro, brazo o mano?	1	2	3	4	5
3. para realizar su trabajo tan bien como le gustaría?	1	2	3	4	5
4. para emplear la cantidad habitual de tiempo en su trabajo?	1	2	3	4	5

### Actividades especiales deportes/músicos (Opcional)

Las preguntas siguientes hacen referencia al impacto que tiene su problema en el brazo, hombro o mano para tocar su instrumento musical, practicar su deporte, o ambos. Si usted practica más de un deporte o toca más de un instrumento (o hace ambas cosas), por favor conteste con respecto a la actividad que sea más importante para usted. Por favor, indique el deporte o instrumento que sea más importante para usted.

¿Tuvo alguna dificultad.:

	Ninguna dificultad	Dificultad leve	Dificultad moderada	Mucha dificultad	Imposible
para usar su técnica habitual al tocar su instrumento o practicar su deporte?	1	2	3	4	5
para tocar su instrumento habitual o practicar su deporte debido a dolor en el brazo, hombro o mano ?	1	2	3	4	5
para tocar su instrumento o practicar su deporte tan bien como le gustaría?	1	2	3	4	5
para emplear la cantidad de tiempo habitual para tocar su instrumento o practicar su deporte?	1	2	3	4	5