



ORIGINAL

Infiltración ecoguiada articular de plasma rico en factores de crecimiento como terapia regenerativa en lesiones del manguito rotador



José Correa^{a,*}, Patricia Abella^a y Edward Walteros^b

^a Anestesiólogo, Fundación Universitaria JN Corpas, Bogotá, Colombia

^b Ortopedia y Traumatología, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

Recibido el 21 de julio de 2018; aceptado el 1 de abril de 2020

Disponible en Internet el 29 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Plasma rico en factores de crecimiento;
Hombro doloroso;
Manguito rotador;
Infiltración ecoguiada

Resumen

Introducción: El plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) es un concentrado natural, autólogo, de polipéptidos, que se ha utilizado en diferentes campos de la medicina por su potencial para mejorar la regeneración tisular. El objetivo del estudio es explorar esta novedosa técnica para el tratamiento de las lesiones del manguito rotador del hombro.

Materiales y métodos: se realizó una serie de casos de pacientes con dolor y limitación funcional del hombro en un periodo de más de 3 meses de evolución y con diagnóstico ecográfico o de resonancia magnética de tendinosis y/o desgarro parcial de cualquiera de los componentes del manguito rotador (tendones del supraespinoso, infraespinoso, subescapular o bíceps braquial), que tenían, en la mayoría de los casos, bursitis subacromial asociada, con pobre respuesta al tratamiento conservador de AINES y terapia física. Para este estudio preliminar, no se incluyeron los pacientes con diagnóstico de ruptura completa del tendón, habitualmente el supraespinoso distal. Se programaron 2 infiltraciones articulares ecoguiadas consistente en la inyección de PRFC en el/los segmentos comprometidos que señalaba la ecografía o la RMN del hombro. La primera valoración post- tratamiento al mes de la segunda infiltración y luego seguimiento a los 2, 4 y 6 meses de la infiltración de refuerzo.

Resultados: Se analizaron los resultados de 36 pacientes, en los que observamos una mejoría estadísticamente significativa y progresiva en los puntajes clínicos evaluados (VAS y MACNAB) desde la valoración del 2 mes post-infiltración hasta el final de seguimiento a los 6 meses.

Discusión: Los resultados de la infiltración ecoguiada de PRFC en hombro del presente estudio nos permiten concluir que se trata de un procedimiento seguro y útil para el tratamiento de la patología articular del manguito rotador del hombro superior a los manejos farmacológicos u otras terapias paliativas del dolor.

Nivel de Evidencia: IV

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose-correa@juanncorpas.edu.co (J. Correa).

KEYWORDS

Plasma rich in growth factors;
Chronic shoulder pain;
Rotator cuff;
ultrasound-guided injection

Ultrasound guided platelet-rich plasma injection for the treatment of rotator cuff tendinopathy: changing the concept of palliative pain management to regenerative shoulder therapy

Abstract

Background: Plasma rich in growth factors (PRGF) is a natural concentrate of autologous blood polypeptides already used in several fields of medicine because of its potential to enhance tissue regeneration. The aim of this study is to explore this novel approach to treat rotator cuff injuries of the shoulder.

Materials and methods: A case series of patients with chronic pain of the shoulder and failed conservative pharmacological management were treated with ultrasound-guided intra-articular injections of the shoulder with PRGF. The procedure consisted of two ultrasound-guided injections of PRGF in a 6 week interval, in each component of the rotator cuff depending on the findings of the previous ultrasound or the MRI study of the shoulder. Patients were clinically prospectively evaluated, before and one month after, the second injection of PRGF, and then at a 6 months follow-up.

Results: A significant improvement in the clinical evaluation scores (VAS score for pain intensity and Macnab criteria for functional recovery) was obtained from the initial evaluation to the end of the 6 months follow-up.

Discussion: The results indicate that the treatment with PRGF injections is safe and has the potential to reduce pain and improve shoulder function, and the quality of life in patients with rotator cuff injury.

Evidence Level: IV

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología.

Introducción

El dolor crónico de hombro es una de las causas más comunes en la consulta de las unidades del dolor, siendo el síndrome del manguito rotador la causa más frecuente de dolor crónico de esta articulación¹. El manguito de los rotadores está compuesto por los tendones de cuatro músculos (supraespinoso, infraespinoso, redondo menor y subescapular), que se originan en la escápula y cuyos tendones se insertan en la tuberosidad menor y la tuberosidad mayor del húmero y el tendón del bíceps, cuya porción proximal consta de dos fascículos: la porción corta, que se origina en la apófisis coracoides por un tendón común con el coracobraquial, y la porción larga, que se origina en tuberosidad supraglenoidea de la escápula (omóplato) y desciende por la corredera bicipital del húmero. Todos ellos son músculos rotadores externos excepto el subescapular, que es un rotador interno, y el bíceps, que realiza la flexión del codo.

La lesión del manguito de los rotadores se puede producir por un traumatismo, lo más común es una caída sobre el brazo generando una tensión brusca sobre el tendón o incluso una luxación de hombro que provoca un estiramiento brusco de los tendones del manguito de los rotadores^{2,3}. El riesgo de desgarros del manguito rotador se incrementa cuando existen calcificaciones que hacen que el tendón sea más rígido y frágil. De igual manera, el desgaste del manguito de los rotadores se puede producir por un estrés mecánico repetitivo, cuya consecuencia final es la rotura de estos tendones en un proceso lento de inflamación crónica

y degeneración debido al desgaste por roce entre el tendón y el acromion.

En una tendinitis los hallazgos esperados serían la inflamación per se y la presencia de células inflamatorias, sin embargo, éstos son cambios no observados o son mínimamente observados en pacientes que sufren de afección crónica del tendón. Por tal motivo, se denomina mejor como tendinosis el proceso de degeneración del tendón, que visualizado por ultrasonido aparece como zonas hipoeóicas y de neovascularización, pero donde no hay signos clínicos o histológicos de inflamación^{4,5}. Tendinopatía se refiere a los cambios histopatológicos caracterizados por fracaso en la curación, desorganización de las fibras de colágeno, incremento en el colágeno tipo III y neovascularización, asociados clínicamente a dolor y disminución funcional de la articulación⁶.

El síntoma más frecuente asociado a la patología del manguito de los rotadores es el dolor, que se localiza en la cara anterior y lateral del hombro, y limita los movimientos del brazo por encima de la cabeza.

El tratamiento conservador incluye reposo y modificación de la actividad, utilización de cabestrillo, antiinflamatorios orales, crioterapia y fisioterapia precoz. La infiltración articular de corticoides ha sido un esquema habitual propuesto por los especialistas de ortopedia, como tratamiento en el manejo del dolor buscando mejorar la función articular en los pacientes con diagnóstico de lesiones del manguito rotador⁷⁻⁹. Esta inyección subacromial de corticoides es, no obstante, perjudicial, ya que inhibe la síntesis de colágeno,

produce atrofia tendinosa y disminuye la capacidad intrínseca de reparación del tendón lesionado^{10,11}. El tratamiento quirúrgico está indicado en roturas del manguito que no respondan al tratamiento conservador, donde persiste el dolor, la debilidad, la pérdida de movilidad o la limitación funcional. El objetivo del tratamiento quirúrgico es la reinserción del manguito en la cabeza humeral y la realización de acromioplastia cuando está indicada.

El plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) es un concentrado natural de factores de crecimiento autólogos de la sangre¹²⁻¹⁵. Se trata de un método simple, de bajo costo y mínimamente invasivo. Actualmente, se utiliza en una amplia gama de campos de la medicina, sobre todo medicina deportiva con el fin de potenciar la cicatrización y de mejorar la regeneración tisular¹⁶⁻²⁰. Su uso en enfermedad axial degenerativa^{21,22} así como en el manejo del dolor neuropático²³ son otros campos de investigación por su efecto potente anti-neuroinflamatorio^{24,25}. El objetivo de este estudio preliminar es, en primer lugar, evaluar la seguridad y la efectividad de nuestro protocolo, considerando el número y la frecuencia de inyecciones necesarias para obtener en el corto plazo los resultados que permitan la recuperación funcional articular. El segundo objetivo del estudio es analizar, con base en los resultados obtenidos, la viabilidad de la técnica, los criterios de indicación de la misma y la modalidad de aplicación para estudios futuros más amplios. Por último, nos proponemos poner en consideración la sustitución de la técnica comúnmente empleada en las unidades del dolor, que es el bloqueo tricompartmental del hombro, que no es otra cosa que un enfoque paliativo del dolor, y reemplazarla por esta nueva técnica, de concepto "medicina regenerativa articular", en los casos de lesión del manguito rotador.

Materiales y método

El estudio se realizó en un período de 15 meses comprendido entre julio de 2016 y octubre de 2017, en la Unidad del Dolor Esimed de Santiago de Cali. Se trata de un estudio prospectivo de seguimiento de 36 pacientes consecutivos con dolor crónico de hombro (superior a 3 meses de evolución) y con diagnóstico de síndrome del manguito rotador, a quienes se realizó una infiltración ecoguiada del hombro con PRFC. Los criterios de inclusión fueron dolor y limitación funcional de la articulación en pacientes con pobre o ninguna respuesta a otras técnicas conservadoras, con estudios de imagen (ecografía o RMN) que mostraban tendinopatía de uno o varios componentes del manguito articular, con bursitis asociada o no. Los pacientes con reporte de desgarro parcial del tendón fueron incluidos en el estudio, más no se incluyeron en

esta primera fase los pacientes con reportes de ruptura total tendinosa. También fue causa de exclusión los pacientes con patología sistémica que comprometía el estado general, coagulopatías, o el uso crónico de anticoagulantes.

En la consulta previa a la programación del procedimiento, a todos los pacientes se les explicó su patología tendinosa inflamatoria/ degenerativa y las causas probables de su dolor articular. Se les explicó el objetivo del tratamiento farmacológico que venían recibiendo (analgesia farmacológica multimodal) y que hasta el momento les era ineficaz. Se les explicó la opción intervencionista de infiltración articular: la opción de infiltrar los fármacos comúnmente empleados en inyección articular (bloqueo tricompartmental con esteroides), los pros y los contras de dichos esteroides en el tejido óseo, condral y tendinoso, así como las expectativas que se buscan habitualmente con dicha técnica. Finalmente, se les explicó la opción del empleo de PRFC en espacios articulares como técnica vanguardista, y las expectativas que se buscan con esta nueva técnica. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado al respecto. Se programó una primera infiltración ecoguiada y una inyección de refuerzo al cabo de 6 semanas y controles de seguimiento a los 2, 4 y 6 meses.

Procedimiento y seguimiento del paciente

En el quirófano de la unidad del dolor se realizó la infiltración del paciente, utilizando ayuda ecográfica con transductor lineal (7-12 MHz) (Terason[®]) e infiltrando cada uno los tendones afectados con 4 ml PRFC e infiltración de 3 ml PRFC en articulación acromioclavicular. Si existía bursitis subacromial, también se realizó inyección de 3 ml en la bursa. Después de la inyección, los pacientes fueron enviados a casa con instrucciones para limitar el uso del hombro durante 24 horas y para usar terapia de frío/ hielo en el área afectada para el dolor. Se programó una segunda infiltración (de refuerzo) a las 6 semanas de la primera infiltración. Durante el período de tratamiento, se indicó reposo o inicio leve de actividades y posteriormente, la reanudación gradual de las actividades según lo toleraba el paciente. Se registraron todas las complicaciones y los eventos adversos. Los pacientes fueron prospectivamente evaluados clínicamente antes el tratamiento, un mes después la segunda inyección y en los seguimientos a los 2, 4 y 6 meses después de la infiltración de refuerzo.

Se utilizó la escala VAS (fig. 1) para medir la intensidad del dolor y los criterios de Macnab modificados y adaptados a la articulación del hombro (tabla 1) para medir la recuperación funcional articular. También se registró la satisfacción del paciente al final de los seis meses.

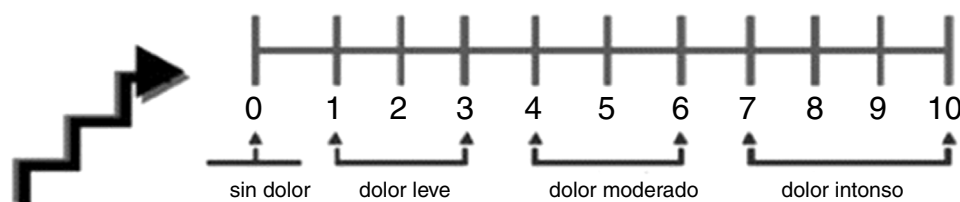


Figura 1 Escala de intensidad del dolor (VAS).

Tabla 1 Criterios clínicos de Macnab modificado

- Excelente: resolución completa de los síntomas. Libre de dolor.
- Bueno: marcada resolución del dolor. Recuperación funcional. Analgésicos raramente.
- Medio: dolor leve. Recuperación parcial de la capacidad funcional.
- Pobre: persistencia de los síntomas, dolor articular que requiere manejo multimodal.
- Peor: los síntomas no mejoraron o incluso empeoraron.

Resultados

No se registraron eventos adversos importantes relacionados con las inyecciones durante el tratamiento o el período de seguimiento. En algunos casos se observó dolor leve durante los primeros 2 o 3 días, mas no había edema articular.

Ochenta y cinco por ciento de los pacientes (30/36) se manifestaron satisfechos con los resultados al final de los 6 meses. La disminución promedio del dolor (escala VAS) paso de 9/10 a 2/10 y la recuperación funcional de la articulación fue considerada BUENA o EXCELENTE por el 89% de los pacientes al final de los 6 meses de seguimiento. Dos pacientes (5,5%) puntuaron MEDIO su recuperación funcional y otros 2 pacientes (5,5%) puntuaron POBRE su recuperación. No obstante, ningún paciente reportó empeoramiento de los síntomas tras el procedimiento (Macnab PEOR) (tabla 2). El uso habitual de opioides de rescate bajó del 80% al 5.5% al cabo de los 6 meses.

Discusión

En los últimos años ha habido un incremento notorio del uso de productos autólogos de sangre para favorecer la regeneración y la curación de tejidos. El razonamiento está basado en el conocimiento cada vez mayor de los factores de crecimiento (growth factors) presentes no solo en las plaquetas pero en otras células sanguíneas como los fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales, leucocitos, monocitos y macrófagos. La liberación de factores de crecimiento del plasma, se da por la activación natural de las plaquetas al contacto con el colágeno tisular o bien por medio de la adición de cloruro de calcio o trombina previo a su aplicación^{26,27}. Con esta última técnica la liberación se da de forma inmediata, 70% durante los primeros 10 minutos y 100% a los 60 minutos. La activación del plasma rico en plaquetas al contacto con el colágeno tisular (activación natural) se prolonga hasta 5 a 9 días, sin embargo, produce

mayor liberación de factores de crecimiento, hasta un 80%. Por tal motivo, en nuestra casuística preferimos no agregar otros aditamentos.

Los factores de crecimiento (FC) son polipéptidos que regulan la mitogénesis, la quimiotaxis, la diferenciación celular, el metabolismo y el fenotipo de numerosos tipos de células²⁸⁻³⁰. En el caso específico de los desgarros de manguito rotador, el PRFC tiene el potencial de mejorar la cicatrización debido a la concentración alta de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) que es el principal factor que se libera a nivel de tendón, estimulando la formación de colágeno tipo I y tipo III y favoreciendo la proliferación celular, y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que contribuye al aumento en la respuesta angiogénica. Otros factores de crecimiento regulan la proliferación de fibroblastos y citoquinas antiinflamatorias. Estos factores actúan de manera local por un sistema autocrino en el que las células producen y responden al mediador biológico, o bien por un sistema paracrino en el que la célula que produce el factor se encuentra en las proximidades de las células a las que afecta. Los factores de crecimiento del PRFC no solamente influyen en la regeneración condral y tendinosa, sino que también mejoran la homeostasis de la articulación, reduciendo la hiperplasia de la membrana sinovial y modulando los niveles de citoquinas (efecto antiinflamatorio), lo que conduce a una mejora en el resultado clínico global articular. Otros estudios realizados en manejo de tendinopatías con el uso de PRFC han demostrado que aumenta la fuerza de tensión del tendón, disminuye el dolor y aumenta la funcionalidad en un tiempo menor³¹. También se ha reportado que los efectos del plasma rico en plaquetas en tendinopatía de manguito rotador aumenta el rango de movilidad y la fuerza y disminuye la intensidad del dolor en períodos estudiados desde 4 semanas hasta 2 años de seguimiento.

En resumen, el concepto del empleo del PRFC es el aumento y la optimización de los factores naturales a la respuesta de curación y la medicina regenerativa no es otra cosa que la búsqueda de técnicas asequibles en la reparación y restauración de los tejidos. En el caso de inyecciones de glucocorticoides guiada por ecografía para el dolor de hombro los diferentes estudios muestran que no proporciona ninguna ventaja sobre la inyección intramuscular en términos de dolor, función, rango de movimiento, o seguridad cuando se mide dentro de un período de seis semanas de seguimiento. Además, como se describió en la introducción del presente documento, el uso de esteroides produce atrofia tendinosa y disminuye la capacidad intrínseca de reparación del tendón lesionado, por lo cual, en nuestra opinión, no es hoy en día una técnica aconsejada.

Tabla 2 Comparación de resultados Técnicas analgésicas convencionales vs infiltración ecoguiada de PRFC

Resultados	Manejo farmacológico previo a infiltración PRFC	Follow up a los 6 meses post infiltración PRFC
Intensidad del dolor (VAS)	9/10	2/10
Recuperación funcional (criterios de Macnab)	Pobre/peor: 100%	Excelente/bueno: 89%
Uso de opioides de rescate analgésico	26 (80%)	2 (5.5%)

Los resultados de nuestro estudio piloto son realmente estimulantes y nos permite proponer estudios a mayor escala. Los estudios previos de infiltraciones de PRFC autólogo en los diferentes espacios articulares y específicamente los resultados de la infiltración ecoguiada de PRFC en hombro del presente estudio nos permiten concluir que se trata de un procedimiento seguro y útil para el tratamiento de la patología articular del manguito rotador del hombro, con evidencia científica superior a los manejos farmacológicos u otras terapias paliativas del dolor. Hemos introducido una variable específica, basada en evidencia científica (medicina basada en la evidencia), que es el refuerzo PRFC a los 6 semanas, que nos permitiría incrementar los resultados positivos. No hay en la literatura científica estudios concluyentes del número y de la frecuencia de inyecciones de refuerzo. El presente estudio es, sin embargo, sólo un trabajo preliminar donde buscamos inicialmente resultados clínicos. La valoración posterior del estudio deberá incluir, en el futuro, los cambios producidos en las imágenes de RMN (si los hubiere), pero al presente nuestra casuística en control de RMN post-tratamiento es aislada y, por tanto, estadísticamente no significativa. Las limitaciones de este estudio son la falta de grupos control y el hecho de que la evaluación de nuestros resultados tuvo lugar en un seguimiento a corto plazo (período máximo de 6 meses).

Financiación

estudio financiado con recursos propios de los autores

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores refiere algún conflicto de interés.

Bibliografía

- Leyes M, Forriol F. La rotura del manguito rotador: etiología, exploración y tratamiento. *Trauma Fund Mapfre*. 2012;23:39–56.
- Yamaguchi K, Ditsios K, Middleton WD, Hildebolt CF, Galatz LM, Teefey SA. The demographic and morphological features of rotator cuff disease. A comparison of asymptomatic and symptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg (Am)*. 2006;88:1699–704.
- Yocum LA. Assessing the shoulder History, physical examination, differential diagnosis, and special tests used. *Clin Sports Med*. 1983;2:281–9.
- Villaseñor-Moreno J, Sánchez-Ortiz A, Herrera-Flores R. Plasma rico en plaquetas y tendinopatías. *Rev Esp Méd Quir*. 2014;19:316–25.
- Maffulli N, Khan KM, Puddu G. Overuse tendon conditions: time to change a confusing terminology. *Arthroscopy*. 1998;14:840–3.
- Bell R, Li J, Gorski DJ, Bartels AK, Shewman EF, Wysocki RW, Cole BJ, Bach BR Jr, Mikecz K, Sandy JD, Plaas AH, Wang VM. Controlled treadmill exercise eliminates chondroid deposits and restores tensile properties in a new murine tendinopathy model. *J Biomech*. 2013;46:498–505.
- Abejoná D, Madariaga M, Del Saz J, Alonso B, Martín A, Camacho M. Bloqueo tricompartmental del hombro doloroso: estudio preliminar. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16:399–404.
- Rivera R, Arcila M, Giraldo D. Bloqueo tricompartmental de hombro guiado por ultrasonografía. *Rev Col Anestesiol*. 2013;41:245–9.
- Maniscalco P, Gambera D, Lunati A, Vox G, Fossombroni V, Beretta R, et al. The "Cascade" membrane: a new PRP device for tendon ruptures. Description and case report on rotator cuff tendon. *Acta Biomed*. 2008;79:223–6.
- Buchbinder R, Green S, Youd JM. Corticosteroid injections for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. CD004016.
- Ekeberg OM, Bautz-Holter E, Tveitå EK, Juel NG, Kvalheim S, Brox JI. Subacromial ultrasound guided or systemic steroid injection for rotator cuff disease: randomized double blind study. *BMJ*. 2009;338:a3112.
- Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing*. 2013;10:23.
- Cerciello S, Beitzel K, Howlett N, Russell RP, Apostolakis J, McCarthy MB. The Use of Platelet-Rich Plasma Preparations in the Treatment of Musculoskeletal Injuries in Orthopaedic Sports Medicine. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2013;23:69–74.
- Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM, Borojevic R. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4:67–79.
- Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FBSM. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;3:301–11.
- Halpern BC, Chaudhury S, Rodeo SA. The role of platelet-rich plasma in inducing musculoskeletal tissue healing. *HSS J*. 2012;8:137–45.
- Mei-Dan O, Carmont MR. The role of platelet-rich plasma in rotator cuff repair. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2011;19:244–50.
- Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu FH. Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries. *Iowa Orthop J*. 2012;32:150–63.
- Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Maracchi M. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:472–9.
- Steinert AF, Middleton K, Araujo PH, Fu FH. Platelet-Rich Plasma in Orthopaedic Surgery and Sports Medicine: Pearls Pitfalls, and New Trends in Research. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2012;22:91–103.
- Correa J, Cortés H, Coral O, García E. PRP Epidural en el Manejo de la Enfermedad Discal Degenerativa y Dolor Axial - Estudio preliminar. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24:85–95.
- Bhatia R, Chopra G. Efficacy of Platelet Rich Plasma via Lumbar Epidural Route in Chronic Prolapsed Intervertebral Disc Patients-A Pilot Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:UC05–7.
- Correa J, Cortés H, García E, Quintero L. Platelet-rich plasma in treating peripheral neuropathic pain Preliminary report. *Rev Soc Esp Dolor*. 2018;25:263–70.
- Mazzocca AD, McCarthy BR, Intravija J, Beitzel K, Apostolakis J, Cote MP, Bradley J, Arciero RA. An in vitro evaluation of the anti-inflammatory effects of platelet-rich plasma, ketorolac, and methylprednisolone. *Arthroscopy*. 2013;29:675–83.
- McNicol A, Israels SJ. Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2008;8:99–117.
- Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, Cho BC, Yang JD, Shin JH. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg*. 2013;530–5.
- Franklin SL, Maffulli N, Morrey ME. The Use of Platelet-Rich Plasma for Percutaneous Treatment of Tendinopathies. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2013;23:63–8.

28. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, Dugdale EM, Hansen D, Cote MP, et al. The positive effects of different platelet-rich plasma methods on human muscle, bone, and tendon cells. *Am J Sports Med.* 2012;40:1742–50.
29. Cho HS, Song IH, Park SY, Sung MC, Ahn MW, Song KE. Individual variation in growth factor concentrations in platelet-rich plasma and its influence on human mesenchymal stem cells. *Korean J Lab Med.* 2011;31:212–8.
30. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2012; 34 (1):8-17.
31. 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;40:2037–44.