

Utilización de fibrina rica en plaquetas en el tratamiento de las roturas irreparables del manguito rotador.

DOI: <http://dx.doi.ORG/10.37315/SOTOCV20212875659>

AUTORES: PÉREZ-CORREA, JOSÉ IGNACIO; MORALES-RODRIGUEZ, JORGE; CARRATALÁ-PÉREZ, CARLA; BORRELL-CHOVER, ANNA.

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET. VALENCIA.

INTRODUCCIÓN:

En la práctica clínica son frecuentes los pacientes que presentan una rotura del manguito rotador sintomática, en los que bien porque esta rotura no sea reparable, por una elevada probabilidad de re-rotura o por otras circunstancias (edad, patología concomitante, preferencias del paciente...) su reparación quirúrgica no va a ser nuestra primera opción de tratamiento. En estos pacientes, cuyo síntoma fundamental suele ser el dolor, nuestra actuación va a ir dirigida a aliviar ese dolor, que es lo que nos demanda el paciente. Todos hemos escuchado en múltiples ocasiones en nuestra consulta la frase "doctor, yo lo que quiero es que no me duela y que me deje dormir." ¹⁻³

Presentamos a continuación el uso de la fibrina rica en plaquetas en el tratamiento sintomático de las roturas del manguito rotador. No es, por lo tanto, nuestro objetivo en estos pacientes "regenerar" el manguito rotador ni favorecer su cicatrización tras la reparación quirúrgica, sino exclusivamente aliviar el dolor y, secundariamente, mejorar la funcionalidad de ese hombro.

DEFINICIÓN DE PRODUCTOS RICOS EN PLAQUETAS.

Los productos ricos en plaquetas son derivados sanguíneos formados por plasma (fracción líquida de la sangre con fibrinógeno) y plaquetas en una concentración superior a la presente en sangre. A este producto es al que llamamos Plasma Rico en Plaquetas o PRP. Si durante este proceso estimulamos la transformación del fibrinógeno en fibrina y la concentramos eliminando parte de esa fracción líquida obtendremos Fibrina Rica en Plaquetas o PRF. Tanto el plasma rico en plaquetas como la fibrina rica en plaquetas son dos productos ampliamente utilizados en la práctica clínica ^{4,5}.

FISIOLOGÍA DE LAS PLAQUETAS.

La importancia de las plaquetas reside en los gránulos alfa. Las plaquetas contienen en su interior estos gránulos alfa, que son ricos en una serie de sustancias entre las que se encuentran los factores de crecimiento (PDGF, TGF, VEGF, EGF, FGF...), quimiocinas, factores inmunomoduladores y otros ^{6,7}.

Cuando las plaquetas entran en contacto con el colágeno subendotelial (colágeno tipo I) o con el Factor de von Willebrand se produce su adhesión y su activación, que no es más que la liberación al exterior del contenido de los gránulos alfa. De esta manera participan en múltiples procesos como la hemostasia, inmunomodulación, angiogénesis, proceso inflamatorio, desarrollo de metástasis tumorales, etc. ^{5,6}

De todos estos procesos en los que participan las plaquetas nos interesan los de migración, proliferación y diferenciación celular y los procesos de neovascularización que, en definitiva, son los que tienen lugar durante el proceso de cicatrización y regeneración tisular. Ese es el motivo por el cual despiertan tanto interés y es el que ha llevado al desarrollo de gran cantidad de productos ricos en plaquetas para el tratamiento de multitud de problemas, desde la alopecia hasta lesiones corneales o patología del manguito rotador. ⁵

FALTA DE ESTANDARIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS RICOS EN PLAQUETAS.

El proceso de obtención de estos productos es complejo y en él intervienen numerosos factores que van a condicionar el producto final. El primero es la propia sangre del paciente, su variabilidad, las patologías que presente o las alteraciones que pueda tener, por ejemplo, por la toma de medicamentos. Durante el procesamiento de esa sangre han de seguirse numerosos pasos que varían de un kit comercial a otro: el uso de sistemas abiertos que requieren la manipulación de la muestra o sistemas cerrados automatizados, el anticoagulante utilizado, la técnica de elaboración del producto (centrifugado, filtros celulares, plaquetoféresis...), la activación o no de las plaquetas para estimular la liberación de los gránulos alfa...todo

esto va a condicionar el producto final obtenido, tanto en su volumen como en la concentración de plaquetas y la presencia o no de una determinada cantidad de células (blancas o rojas) y de fibrina^{4,6,7}. Además, tanto la técnica de aplicación (ecoguiada o no) como la zona de aplicación (subacromial, intralesional...) y la utilización de anestesia local también pueden condicionar el resultado.⁸

Toda esta variabilidad supone un gran problema a la hora de estudiar el uso y los posibles beneficios de los productos ricos en plaquetas por lo que existe una gran controversia en muchos de estos puntos.^{5,9}

CLASIFICACIÓN DE LOS PRODUCTOS RICOS EN PLAQUETAS

El interés de las clasificaciones reside en conocer las características del producto que estamos utilizando nosotros mismos en nuestra actividad clínica cotidiana y de los productos utilizados en los distintos estudios para poder analizar los resultados y establecer comparaciones válidas. Pero, aunque parezca increíble, en muchos trabajos no se indica el tipo de producto utilizado (en algunos casos solo se indican algunas características, como por ejemplo si se trata de productos ricos en leucocitos o no) y los metaanálisis combinan estudios con diferentes productos.

Desde el año 2009 hasta la actualidad han sido publicadas numerosas clasificaciones, ninguna de ellas validada y aceptada universalmente, en las que utilizando una serie de prefijos y caracteres alfanuméricos se trata de aportar la mayor información posible tanto de la composición del producto como de su proceso de elaboración^{4,5,7} (Tabla 1).

Autor principal	Año de publicación
Ehrenfest	2009
DeLong	2012
Mautner	2015
Magalon	2016
Lana	2017
Harrison-ISTH	2018
Kon	2020

Tabla 1: Clasificaciones de los productos ricos en plaquetas.

De entre ellas, a modo de ejemplo, destacamos la publicada en 2018 por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH-International Society on Thrombosis and Haemostasis)⁴. En esta nomenclatura se pueden diferenciar seis partes:

- 1- Red: indica que hay presencia de células rojas.
- 2- L: indica que se trata de un producto rico en leucocitos
- 3- PRP-PRF: indica si se trata de plasma rico en plaquetas (PRP) o fibrina rica en plaquetas (PRF)
- 4- I-II-III: indica si las plaquetas han sido activadas o no. (I: plaquetas no activadas; II: plaquetas activadas; III: plaquetas lisadas mediante ciclos de congelación/descongelación).
- 5- A-B-C: indica la concentración de plaquetas obtenida (A < 900 x103/μl; B entre 900–1700 x103/μl; C >1700x103/μl).
- 6- 1-2-3: indica la técnica de preparación (1: centrifugación; 2: filtros celulares; 3: plaquetoféresis).

De esta manera diríamos que el producto con la nomenclatura Red-L-PRP IA1 sería plasma rico en plaquetas y leucocitos con presencia de hematíes. La concentración de plaquetas de este producto es inferior a 900 x103/μl, no han sido activadas y se ha obtenido mediante técnicas de centrifugación.

Por lo tanto, y según esta clasificación, existirían 216 tipos diferentes de productos derivados de plaquetas sobre los que no existe un consenso acerca de su composición ideal. (Tabla 2).

	Tipo	Leucocitos +⇒>1%	Hematíes +⇒>10%	Activación	Concentración de plaquetas	Tipo de preparación
PRP	PRP	-	-	I	A	1
	Red-PRP	-	+	II III	B C	2 3
	L-PRP	+	-	I	A	1
	Red-L-PRP	+	+	II III	B C	2 3
	PRF	-	-	I	A	1
	Red-PRF	-	+	II III	B C	2 3
PRF	L-PRF	+	-	I	A	1
	Red-L-PRF	+	+	II III	B C	2 3

Tabla 2: Tipos de productos ricos en plaquetas según la clasificación de la ISTH. Modificada de Harrison P. The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018 Sep; 16(9):1895-900.

Analizaremos a continuación cada uno de estos componentes.

-Hematíes: en lo único que parece haber consenso es en la no presencia de células rojas en la composición de estos productos.¹⁰

-Leucocitos: no están claros los beneficios o no de su presencia en estos productos. Los leucocitos incrementan los niveles de proteasas catabólicas (metaloproteasas), radicales libres e IL-1 β , que aumentan y perpetúan la inflamación, dando lugar a una menor proliferación celular, menor producción de colágeno y reducción de la cicatrización tendinosa^{6,7,11}. Sin embargo, según otros trabajos, aumentan los niveles de citoquinas, lo que previene la infección en el sitio de inyección y favorece la cicatrización de los tejidos.⁷

-Plaquetas: parece lógico que una concentración de plaquetas muy parecida a la de la sangre no conlleve ningún beneficio. En cambio, los beneficios no son mayores cuanto mayor sea la concentración de plaquetas, sino que una concentración muy elevada de éstas parece ser que inhibe el proceso de regeneración tisular^{6,7}. Más adelante haremos hincapié en este punto.

-Fibrina: actúa como un andamiaje que favorece la migración celular y la neoangiogénesis⁷. Además, dado que polimeriza tras la inyección, permanece en el lugar de aplicación durante unas 3 semanas, favoreciendo la liberación de los factores de crecimiento (FC) en el sitio de aplicación. En este contexto, ralentiza la activación plaquetaria, que se produce a lo largo de varios días (en el caso del PRP, el 70% de las plaquetas se activan en los primeros 10 min y el resto aproximadamente en una hora) por lo que los FC se liberan de forma lenta y

mantenida a la vez que se retrasa su degradación^{6,12}. Esto podría ser algo negativo si buscamos un pico elevado de FC tras la inyección. Pero la acción de los FC está mediada por sistemas de receptores de membrana por lo que su efecto está limitado por el número de células que expresan estos receptores y por la cantidad de receptores específicos expresados para los diferentes FC liberados. Por este motivo, concentraciones de FC superiores a 6 veces las fisiológicas no solo no incrementan el efecto sino que incluso pueden tener un efecto inhibitorio de la cicatrización por un mecanismo de saturación de receptores y, por este mismo motivo, como hemos comentado anteriormente, concentraciones excesivamente elevadas de plaquetas inhiben la regeneración tisular⁷. Esta es la razón por la cual podría resultar beneficioso el uso de PRF en lugar de PRP, ya que se consiguen niveles de FC no tan elevados pero sí mantenidos en el tiempo.

EVIDENCIA CIENTÍFICA EN EL USO DE LOS PRODUCTOS RICOS EN PLAQUETAS EN LA PATOLOGÍA DEL MANGUITO ROTADOR

Su teórico potencial reparativo hace que se esté usando con mucha frecuencia en la patología del manguito rotador, tanto en tendinopatías sin rotura como en roturas parciales y completas, como coadyuvante o no a las reparaciones quirúrgicas^{9,11,13-17}.

La producción científica sobre este tema está creciendo exponencialmente. Solo en el año 2021 y solamente en Pubmed se han publicado 1225 artículos que incluyen las siglas PRP en su título o resumen, por lo que evidentemente no podemos leer y analizar cada uno de ellos. Afortunadamente instituciones como la EFORT

realizan este esfuerzo y recientemente publicaron un artículo de revisión en el que analizaron 60 estudios de relevancia y nos presentan las siguientes conclusiones⁷:

- En tendinopatías y roturas parciales del manguito se obtuvieron mejores resultados en cuanto a una mayor mejoría clínica y funcional en los trabajos que utilizaban L-PRP en lugar de PRP puro (sin leucocitos). Esto no quiere decir que en todos los trabajos que utilizan L-PRP obtengan mejores resultados que el grupo control¹⁷. Sin embargo, estos resultados no concuerdan con los obtenidos en laboratorio, donde se aprecia mayor diferenciación de tenocitos y mayor producción de colágeno con PRP puro¹¹.
- En patología del cartílago articular se obtienen mejores resultados con PRP puro.
- En cuanto al uso de PRP como coadyuvante en las reparaciones del manguito destacan la disminución del dolor postoperatorio y de las tasas de re-roturas en un artículo reciente, aunque también hay numerosos trabajos en contra de estos resultados.^{14,17-20}

Efectivamente, estos son los usos más habituales de los productos ricos en plaquetas, pero en lo relativo al tratamiento no quirúrgico de las roturas del manguito con estos productos no nos ofrece ninguna orientación. Además tampoco hemos encontrado en la bibliografía reciente ninguna publicación sobre este particular, salvo en el siguiente trabajo de Prodromos et al, que además resulta interesante por lo inesperado de los resultados²¹. Se trata de un estudio prospectivo, sobre 71 hombros con un seguimiento clínico de 2 años tratados con infiltraciones de PRP tras fracaso del tratamiento rehabilitador, en el que dividen los pacientes en 4 grupos según el tipo de lesión del manguito:

- 1- Tendinopatía sin rotura del manguito.
- 2- Rotura de espesor parcial inferior al 50%.
- 3- Rotura de espesor parcial superior al 50%.
- 4- Rotura de espesor completo.

Como resultado obtienen una mejoría más importante y duradera en aquellos pacientes con lesiones estructurales de mayor entidad, que son los pacientes de mayor edad (los mejores resultados los obtienen en los pacientes con roturas parciales superiores al 50%, seguidos de los pacientes con roturas completas), mientras que en los pacientes en los que prevalece la tendinosis, que son el grupo de menor edad, la mejoría no es tan importante y además no se mantiene a lo largo del tiempo.

Este artículo justificaría nuestra hipótesis de que aquellos pacientes con roturas completas del manguito rotador en los que no se realiza una reparación quirúrgica podrían obtener una mejoría sintomática

mediante el tratamiento con infiltraciones de PRF.

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LAS ROTURAS DEL MANGUITO ROTADOR

Desde luego hay otras opciones de tratamiento no quirúrgico que deben tenerse en cuenta, pero que de uno u otro modo presentan múltiples inconvenientes, por lo que tratamos de añadir una herramienta más para poder utilizar en estos casos.^{1,11,15,22-26}

-Analgesia oral: precisa la toma de medicación de forma crónica. Esta medicación se asocia a múltiples limitaciones para su uso continuado, como pueden ser la presencia de gastropatías, HTA, nefropatías, alergias, interacciones con otros medicamentos como el acenocumarol, intolerancia a morfínicos, pérdida progresiva de eficacia y otros.

-Fisioterapia: presenta una elevada falta de cumplimentación por parte de los pacientes debido al dolor que presentan, al consumo de tiempo que supone a los pacientes y a los largos periodos de tiempo que precisan hasta la mejoría. Esto, unido a la saturación de los centros de salud hace que, en nuestro medio, sea una opción de tratamiento poco atractiva.

-Infiltraciones con corticoides: es una opción de tratamiento muy utilizada pero el número de aplicaciones posibles son limitadas y los efectos, temporales. Además, existe un número importante de pacientes que pueden sufrir efectos adversos, como son pacientes con problemas digestivos, renales, diabéticos, hipertensos, etc.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS PRODUCTOS RICOS EN PLAQUETAS

Parecen una opción interesante, puesto que se trata de un procedimiento poco agresivo y aceptablemente seguro al estar exento de posibles reacciones alérgicas, dado que es un producto autólogo. Los principales inconvenientes son la propia molestia de la punción, el riesgo de infección y un periodo de dolor post-punción de unos días de duración que presentan algunos pacientes. La principal duda que nos planteamos es si realmente los pacientes mejoran, cuánto tiempo mejoran y si hay una relación coste/beneficio favorable.⁷

NUESTRA EXPERIENCIA:

-Material y método: en nuestro centro hemos llevado a cabo un estudio prospectivo, observacional, en el que hemos incluido pacientes mayores de 65 años con rotura completa de al menos un tendón sin artropatía,

tratados de forma conservadora mediante dos infiltraciones de PRF con un intervalo de unos dos meses entre ambas en el espacio subacromial, previa administración de 2 ml de levobupivacaína 0'75% 8,27, sin guía ecográfica.

El producto utilizado (Vivostat PRF®, Alleroed, Denmark) corresponde con la nomenclatura PRF IB1 o PRF IC1 según la clasificación de la ISTH. Se trata de un hemoderivado autólogo de fibrina rica en plaquetas, sin hematíes ni leucocitos, en el que las plaquetas no están activadas. Mediante centrifugación se consigue una concentración 7 veces superior a la inicial, lo que se clasificaría como B-C en función de la concentración de plaquetas en sangre que tenga el paciente inicialmente.

Se trata de un sistema cerrado en el que la muestra no se manipula por lo que se minimiza la posibilidad de error humano. El anticoagulante utilizado es citrato y todo el proceso es automatizado. Obtenemos así una solución líquida de 5 ml de PRF con las características mencionadas anteriormente.

Previamente a las infiltraciones se midió la movilidad hombro y se valoró el dolor mediante la escala visual y analógica (EVA) y la funcionalidad mediante el Oxford Shoulder Score (OSS).

El seguimiento inicial se realizó en la consulta pero posteriormente, debido a la pandemia COVID nos vimos obligados a suspender el seguimiento presencial de los pacientes, por lo que la recogida de datos se continuó telefónicamente. Así, los datos de los que disponemos finalmente para el análisis estadístico son:

- La movilidad a los tres meses de la segunda infiltración, valoradas en la última revisión presencial en consulta (se han descartado los datos de movilidad posteriores a los 3 meses de los que disponíamos en algunos casos)

- Las escalas de dolor y función del hombro EVA y OSS y cuestiones sobre el grado de satisfacción con el procedimiento recogidas mediante encuesta telefónica al final del procedimiento.

- La necesidad de cirugía por fracaso del tratamiento.

-Resultados: el estudio lo han completado 23 pacientes. La edad media es de $71 \pm 4,7$ años y la proporción hombre:mujer de 1:4. De estos pacientes, el 59% presentaban una rotura de 2 o más tendones. El 70% de ellos aproximadamente habían recibido una o más modalidades de tratamiento conservador de las referidas anteriormente, además de la toma de analgésicos orales. El seguimiento medio ha sido $15,59 \pm 9,2$ meses. El único efecto adverso referido fue el dolor postpunción en el 30% de los pacientes, con una duración media de $6,14 \pm 4,45$ días, que se trató con paracetamol o tramadol oral (se ha evitado el uso de AINEs por su interacción con la fisiología plaquetaria)

Se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov que objetivó una distribución no normal de los datos, por lo que se empleó el test de Wilcoxon para comparar los valores de movilidad, EVA y OSS pre y post infiltración, encontrándose una mejoría del dolor en la escala EVA de $2,36 \pm 3,34$ puntos ($p=0,007$) y una mejoría funcional mediante el OSS de $9,9 \pm 9$ puntos ($p<0,005$), ambos por encima de los valores de diferencia mínima clínicamente importante (MCID) recogidos en la literatura (MCID EVA=1,9; MCID OSS=6)28-31. En cuanto a la movilidad a los 3 meses, a los valores medidos se les asignó el sistema de puntuación por rangos de movilidad de la escala de Constant, obteniéndose discretas mejorías en la flexión anterior, abducción y rotación interna, pero sin diferencias significativas en la rotación externa. (TABLA 3).

	Preinfiltracion	Postinfiltración	Diferencia	Valor de p
EVA	7,13±1,45	4,65±2,71	2,36 ± 3,34	p=0,007
OSS	18,59±8,25	28,5±10,56	9,9 ± 9	p<0,001
Flexión anterior	6,63±1,78	8±1,85	1,36 ± 2,42	p=0,019
Abducción	6,54±2,48	7,9±3,46	0,82 ± 1,6	p=0,027
Rotación interna	5,18±2,8	6,59±2,63	1,36 ± 2,26	p=0,016
Rotación externa	5,54±3,37	6,09±2,99	0,55 ± 1,97	p=0,156*

Tabla 3: Valores pre y postinfiltración de las distintas escalas utilizadas para la valoración del dolor, función y movilidad del hombro, expresados como media ± desviación estándar. Los valores postinfiltración de las escalas EVA y OSS se obtuvieron al final del seguimiento. Los valores postinfiltración de la movilidad se obtuvieron a los tres meses tras la 2ª

infiltración (ver texto). Los valores de movilidad corresponden a la puntuación asignada según la escala de valoración de Constant.

EVA: escala visual y analógica del dolor. OSS: Oxford Shoulder Score. *valor de p no significativo.

El grado de satisfacción con el procedimiento fue valorado mediante las preguntas ¿está satisfecho con el procedimiento?, ¿volvería a hacérselo? y ¿lo recomendaría?, con las opciones de respuesta SI o NO. El 77% (17 pacientes) estaban satisfechos, volverían a hacérselo y lo recomendarían y el 23% (5 pacientes) no. Estos 5 pacientes fueron intervenidos mediante la realización de diferentes técnicas quirúrgicas (3 espaciadores subacromiales InSpaceR (Stryker, USA), 1 reparación del manguito con aumentación y 1 artroplastia inversa de hombro). Nos parece interesante destacar que a estos pacientes a los que finalmente se les realizó un procedimiento quirúrgico fueron pacientes que desde el principio no notaron mejoría, por lo que el tratamiento quirúrgico se les propuso a los pocos meses de la infiltración; no se trataba, por lo tanto, de pacientes que inicialmente mejoraron y en los que posteriormente recidivó el dolor. Por este motivo, el seguimiento medio de los pacientes intervenidos fue de 3,8 meses, mientras que el de los pacientes no intervenidos fue de 19,05 meses ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN ^{7,15,24,26,32}

La bibliografía en general es muy contradictoria en prácticamente todos los aspectos. La variabilidad de los productos ricos en plaquetas y la complejidad de sus clasificaciones, unido a errores de metodología científica tan básicos como, simplemente, no comunicar el tipo de producto que se está utilizando en el tratamiento hace que con frecuencia los resultados de los diferentes trabajos sean inconsistentes e incluso contradictorios y que además los distintos trabajos no sean comparables o válidos para posteriores metaanálisis. Además, su teórica ausencia de efectos adversos graves y una elevada presión tanto comercial como por parte de los pacientes hace que se usen de forma generalizada en múltiples patologías, con fundamento científico o no.

A pesar de estos inconvenientes la bibliografía más reciente deja aceptablemente claros dos puntos:

- Que el tratamiento con infiltraciones de PRPs en la patología del manguito rotador produce una mejoría del dolor al menos similar a otras opciones de tratamiento conservador (fisioterapia o CTC).
- Que la duración de la mejoría tras la infiltración con PRPs es superior a la infiltración con CTC.
- Que son unos productos seguros.

CONCLUSIONES

El tratamiento de las roturas irreparables del manguito rotador mediante infiltraciones subacromiales de PRF (en concreto de PRF IB1) es una opción segura y poco agresiva que produce una mejoría clínica moderada en un elevado porcentaje de pacientes. Estos pacientes tienen un alto grado de satisfacción, quizás porque sean pacientes mayores con bajas demandas funcionales, lo que supone un importante valor añadido a la mejoría clínica objetivada mediante escalas de valoración funcional y del dolor. Por lo tanto consideramos las infiltraciones con PRF como una opción de tratamiento válida cuando fracasan otras opciones de tratamiento conservador o están contraindicadas y el tratamiento quirúrgico no es de elección.

A pesar de todo esto aún siguen quedando muchos interrogantes acerca de la eficacia y utilidad de los productos ricos en plaquetas. Nuestro trabajo carece de un grupo control para comparar nuestra muestra con un placebo u otras modalidades de tratamiento. Además el seguimiento presencial se vio truncado por la pandemia COVID y desconocemos como ha podido influir en los resultados obtenidos. Debemos seguir investigando, comparando estos productos con los otros tratamientos de eficacia demostrada y también los distintos productos entre sí para poder definir sus propiedades, indicaciones y utilidad concretas. También siguen siendo necesarios los análisis de coste/beneficio para valorar correctamente la eficiencia de estos productos.

Bibliografía

- 1- **Kovacevic D, Suriani Jr RJ, Grawe BM et al.** Management of irreparable massive rotator cuff tears: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes, reoperation rates, and treatment response. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020 Dec; 29(12):2459-75.
- 2- **Jensen AR, Taylor AJ, Sanchez-Sotelo J.** Factors Influencing the Reparability and Healing Rates of Rotator Cuff Tears. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020 Oct; 13(5):572-83.
- 3- **Cédric Maillot C, Martellotto A, Demezon H et al.** . Multiple Treatment Comparisons for Large and Massive Rotator Cuff Tears: A Network Meta-analysis. *Clin J Sport Med.* 2021 Nov; 31(6):501-8.
- 4- **Harrison P.** The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018 Sep; 16(9):1895-900.
- 5- **Acebes-Huerta A, Arias-Fernández T, Bernardo A et al.** Platelet-derived bio-products: Classification update, applications, concerns and new perspectives. *Transfus Apher Sci.* 2020 Feb; 59(1):102716.
- 6- **Russell RP, Apostolakos J, Hirose T et al.** Variability of platelet-rich plasma preparations. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2013 Dec;21(4):186-90.
- 7- **Collins T, Alexander D, Barkatali B.** Platelet-rich plasma: a narrative review. *EFORT Open Rev.* 2021 Apr; 6(4):225-35.
- 8- **Kuffler DP.** Variables affecting the potential efficacy of PRP in providing chronic pain relief. *J Pain Res.* 2018 Dec; 12:109-16.
- 9- **Cavendish PA, Everhart JS, DiBartola AC et al.** The effect of perioperative platelet-rich plasma injections on postoperative failure rates following rotator cuff repair: a systematic review with meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg* 2020 May; 29(5):1059-70.
- 10- **Braun HJ, Kim HJ, Chu CR et al.** The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med.* 2014 May; 42(5):1204-10.
- 11- **Kim SJ, Yeo SM, Noh SJ et al.** Effect of platelet-rich plasma on the degenerative rotator cuff tendinopathy according to the compositions. *J Orthop Surg Res.* 2019 Dec; 14(1):408.
- 12- **Lundquist R, Dziegiel MH, Agren MS.** Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair Regen.* May-Jun 2008; 16(3):356-63.
- 13- **Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B et al.** 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.
- 14- **Zumstein MA, Rumian A, Thélu CE et al.** SECEC Research Grant 2008 II: Use of platelet- and leucocyte-rich fibrin (L-PRF) does not affect late rotator cuff tendon healing: a prospective randomized controlled study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2016 Jan; 25(1):2-11.
- 15- **Sari A, Eroglu A.** Comparison of ultrasound-guided platelet-rich plasma, prolotherapy, and corticosteroid injections in rotator cuff lesions. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2020; 33(3):387-96.
- 16- **Berná-Mestre JD, Fernández C, Carbonell G et al.** Influence of Acromial Morphologic Characteristics and Acromioclavicular Arthritis on the Effect of Platelet-Rich Plasma on Partial Tears of the Supraspinatus Tendon. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Oct; 215(4):954-62.
- 17- **Chen X, Jones IA, Togashi R et al.** Use of Platelet-Rich Plasma for the Improvement of Pain and Function in Rotator Cuff Tears: A Systematic Review and Meta-analysis With Bias Assessment. *Am J Sports Med.* 2020 Jul; 48(8):2028-41.
- 18- **Randelli P, Arrigoni P, Ragone V, et al.** Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg.* 2011 Jun; 20(4):518-28.
- 19- **Randelli PS, Stoppani CA, Santarsiero G et al.** Platelet Rich Plasma in Arthroscopic Rotator Cuff Repair: Clinical and Radiological Results of a Prospective RCT Study at 10-Year Follow-Up. *Arthroscopy.* 2021 May; 27:S0749-8063(21)00503-X.
- 20- **Jo CH, Shin JS, Lee YG et al.** Platelet-rich plasma for arthroscopic repair of large to massive rotator cuff tears: a randomized, single-blind, parallel-group trial. *Am J Sports Med.* 2013 Oct; 41(10):2240-8.
- 21- **Prodromos CC, Finkle S, Prodromos A, et al.** Treatment of Rotator Cuff Tears with platelet rich plasma: a prospective study with 2 year follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021 May 29;22(1):499.
- 22- **Geary MB, Elfar JC.** Rotator Cuff Tears in the Elderly Patients. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2015 Sep; 6(3):220-4.
- 23- **Lin KM, Wang D, Dines JS et al.** Injection Therapies for Rotator Cuff Disease. *Orthop Clin North Am.* 2018 Apr; 49(2):231-9.
- 24- **Barreto RB, Azevedo AR, Gois MC et al.** Platelet-Rich Plasma and Corticosteroid in the Treatment of Rotator Cuff Impingement Syndrome: Randomized Clinical Trial. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo).* 2019 Dec; 54(6):636-43.
- 25- **Shepet KH, Liechti DJ, Kuhn JE.** Nonoperative treatment of chronic, massive irreparable rotator cuff tears: a systematic review with synthesis of a standardized rehabilitation protocol. *J Shoulder Elbow Surg.* 2021 Jun; 30(6):1431-44.

- 26- Dadgostar H, Fahimipour F, Sabagh AP et al.** Corticosteroids or platelet-rich plasma injections for rotator cuff tendinopathy: a randomized clinical trial study. *J Orthop Surg Res.* 2021 May; 16(1):333.
- 27- Bausset O, Magalon J, Giraudo L, et al.** Impact of local anaesthetics and needle calibres used for painless PRP injections on platelet functionality. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014; 4(1):18-23.
- 28- Christiansen DH, Frost P, Falla D, et al.** Responsiveness and Minimal Clinically Important Change: A Comparison Between 2 Shoulder Outcome Measures. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2015; 45(8):620-5.
- 29- Xu S, Chen JY, Lie HME et al.** Minimal Clinically Important Difference of Oxford, Constant, and UCLA shoulder score for arthroscopic rotator cuff repair. *J Orthop.* 2019; 19:21-27.
- 30- Jones IA, Togashi R, Heckmann N et al.** Minimal clinically important difference (MCID) for patient-reported shoulder outcomes. *J Shoulder Elbow Surg.* 2020; 29(7):1484-92.
- 31- Tubach F, Ravaud P, Baron G, et al.** Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(1):29-33.
- 32- Werner BC, Cancienne JM, Browning R et al.** An Analysis of Current Treatment Trends in Platelet-Rich Plasma Therapy in the Medicare Database. *Orthop J Sports Med.* 2020 Feb; 8(2):2325967119900811.