

# La tendinopatía degenerativa y su abordaje multidisciplinario desde la evidencia científica

## Degenerative tendinopathy and its multidisciplinary approach from scientific evidence

SUBERVIER-ORTIZ, Laura†, JARAMILLO-LORANCA, Blanca Estela\*, VILLANUEVA-IBÁÑEZ, Maricela y BOJALIL-PARRA, Rafael

ID 1<sup>er</sup> Autor: *Laura, Subervier-Ortiz* / **ORC ID:** 0000-0001-5350-127X, **Researcher ID Thomson:** V-5627-2018, **arXiv Author ID:** SUBERVIER

ID 1<sup>er</sup> Coautor: *Blanca Estela, Jaramillo-Loranca* / **ORC ID:** 0000-0003-3812-5426, **Researcher ID Thomson:** W-1239-2018, **CVU CONACYT ID:** 94649

ID 2<sup>do</sup> Coautor: *Maricela, Villanueva-Ibáñez* / **ORC ID:** 0000-0003-3209-8340, **Researcher ID Thomson:** V-4121-2018, **CVU CONACYT ID:** 38497

ID 3<sup>er</sup> Coautor: *Rafael, Bojalil-Parra* / **ORC ID:** 0000-0002-5806-3675, **CVU CONACYT ID:** 11739

**DOI:** 10.35429/P.2020.4.1.18

L. Subervier<sup>1,2</sup>, B. Jaramillo<sup>1</sup>, M. Villanueva<sup>1</sup> y R. Bojalil<sup>3</sup>

1. *Dirección de Investigación, Innovación y Posgrado, Universidad Politécnica de Pachuca.*  
2. *Programa Educativo de la Licenciatura en Terapia Física, Universidad Politécnica de Pachuca.* 3. *Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana.*

\*bejarami@upp.edu.mx

F. Trejo (Coord.). Ciencias Multidisciplinarias. Proceedings-©ECORFAN-México, Pachuca, 2020.

## Abstract

Degenerative tendinopathy is a disease associated with age and overuse more frequently in athletes that limits the functionality of the patient, is resistant and recurrent to treatment due to poor tissue irrigation. Tissue damage is manifested by a change in tendon coloration, cell apoptosis, tenocyte depletion, rounded fibroblasts with an incorrect distribution in the tissue, disorder of collagen fibers, increase in the fundamental substance that limits the correct sliding of the same, vascularization of the extracellular matrix and a greater proportion of type III collagen fibers. The tendon has a continuous process of degradation and regeneration to maintain adequate homeostasis, however, degeneration progresses over time if the factors that cause it are not corrected. One of the main complications for the treatment of tendinopathy is the low vascularity of the tissue, which limits the access to pharmacological agents through the bloodstream, which leads to the toxicity of the treatments, since higher doses of the drug must be used to achieve the desired effect, coupled with the restriction of movement caused by pain and / or inflammation, which makes recovery even more difficult. For the treatment of tendinopathy, it is important to elucidate the etiology and the molecular mechanisms involved in each case to solve the main problem. Understand its pathophysiology for a correct therapeutic approach. This chapter describes the physiological and pathophysiological processes of the tendon, its physiotherapeutic and pharmacological approach, tissue engineering, as well as animal models as a useful tool in the study of new treatment strategies for tendinopathy.

## Tendinopathy, Extracellular matrix, Metalloproteases, Homeostasis

### Introducción

La tendinopatía degenerativa constituye un problema sanitario importante en México, debido a que representa más del 50 % de lesiones a nivel musculoesquelético (Ibarra et al., 2013). Es un padecimiento asociado a la edad y al sobreuso con mayor frecuencia en deportistas que limita la funcionalidad del paciente, resistente y recurrente al tratamiento debido a la poca irrigación del tendón, ocasionada principalmente por un sobreuso lo cual genera microtraumatismos y degeneración en el tejido (King *et al.*, 2019; Martin et al., 2018). El daño en el tejido se manifiesta por cambio en la coloración del tendón, apoptosis celular, agotamiento de tenocitos, fibroblastos redondeados con una incorrecta distribución en el tejido, desordenamiento de las fibras de colágeno, aumento de la sustancia fundamental que limita el correcto deslizamiento de estas, vascularización de la matriz extracelular y una mayor proporción de fibras de colágeno tipo III (Franchi, 2007). Fisiológicamente el tendón tiene un proceso continuo de degradación y regeneración para mantener una adecuada homeostasis (Gaut & Duprez, 2016), ante un daño intenta repararse, sin embargo, la degeneración avanza con el tiempo si no se corrigen los factores que la ocasionan. Actualmente se sabe que, si se bloquea el factor que se asocia al estrés oxidativo, la degeneración se detiene y se revierte (Jaén *et al.*, 2010).

Una de las principales complicaciones para el tratamiento de la tendinopatía es la poca vascularización que limita el acceso a agentes farmacológicos por el torrente sanguíneo, lo que conlleva a la toxicidad de los tratamientos, ya que se deben usar mayores dosificaciones del fármaco para lograr el efecto deseado (Li & Hua, 2016), aunado a la restricción de movimiento causado por el dolor y/o inflamación con lo que se dificulta aún más su recuperación. Su abordaje ha incluido diversos tratamientos, tales como fisioterapia, infiltraciones con plasma rico en plaquetas, reposo prolongado, uso de fármacos y finalmente cirugía (Martin *et al.*, 2018). Sin embargo, dichos tratamientos únicamente aminoran el dolor del paciente y se pierde de vista el problema degenerativo que conlleva la patología tendinosa.

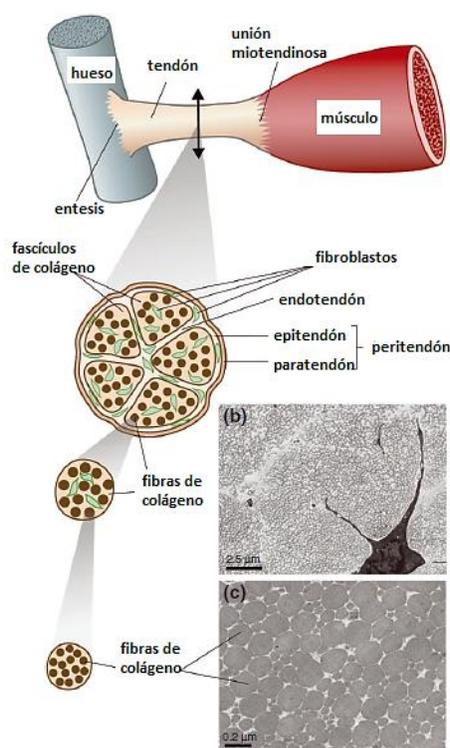
Para el tratamiento de la tendinopatía es importante dilucidar la etiología y los mecanismos moleculares implicados en cada caso para resolver el problema de raíz. Comprender su fisiopatología para un correcto abordaje terapéutico. En este capítulo se describen los procesos fisiológicos y fisiopatológicos del tendón, su abordaje fisioterapéutico, farmacológico, ingeniería de tejidos, así como los modelos animales como herramienta útil en el estudio de nuevas estrategias de tratamiento para la tendinopatía.

## Anatomofisiología del tendón

El tendón se ubica entre el músculo y el hueso, su función es transmitir fuerza generada por el músculo hacia el hueso, dando lugar al movimiento articular. Está conformado por 3 zonas: el punto donde se une el músculo y el tendón (unión miotendinosa, UMT), la unión del tendón y el hueso (unión osteotendinosa, UOT) y la región media o el cuerpo del tendón (Benjamin & Rhalps, 1997; Docheva *et al.*, 2015). El tendón tiene un color blanquecino debido a su poca irrigación, por otro lado, está compuesto alrededor de un 30 % de colágeno y 2 % de elastina, todo ello en la matriz extracelular, la cual contiene hasta un 68 % de agua, el colágeno representa aproximadamente el 70 % del peso seco del tendón (Gaut & Duprez, 2016; Thorpe, Clegg & Birch, 2010) (Figura 1).

El tendón se encuentra rodeado por *vainas fibrosas*, conductos por medio de los cuales los tendones se deslizan por su recorrido; *poleas de reflexión*, refuerzos de las vainas fibrosas que permiten mantener al tendón dentro del lecho por el que se desliza; *vainas sinoviales*, compuestas por dos capas (parietal y visceral) las cuales forman un conducto que contiene líquido peritendinoso que permite la lubricación del tendón, la *vaina peritendinosa* o *paratendón*, permite el movimiento del tendón contra los tejidos con los que colinda, cuando contiene células sinoviales se le denomina *tendosinovial*, ante la ausencia de dichas células y la presencia de una doble capa se le denomina *tendovaginal*. Finalmente, las *bursas* o *bolsas*, pequeños sacos de líquido que se encuentran ubicados entre dos estructuras adyacentes, las cuales actúan como amortiguadores, disminuyen la fricción y permiten así el movimiento (Jurado & Medina, 2008). A nivel celular, el tendón se compone de *fibroblastos*, los cuales se encargan de formar el colágeno; *elastina*, sustancia fundamental amorfa y los mediadores celulares del proceso de curación, cabe señalar, que la proliferación fibroblástica es crucial en el proceso de reparación del tendón (Docheva *et al.*, 2015). Los *macrófagos*, digieren células muertas, bacterias y partículas extrañas, así mismo, liberan mediadores que generan una respuesta inflamatoria, finalmente, las *células cebadas* o *cininas*, ubicadas cerca de los vasos sanguíneos, las cuales son las responsables de generar anticoagulantes como la heparina, a su vez liberan histamina y serotonina y participan en el control del flujo sanguíneo de la zona, especialmente en el proceso inflamatorio. Existen otras células como los linfocitos y neutrófilos polimorfonucleares, los cuales participan en el sistema de defensa celular y humoral (Jurado & Medina, 2008).

**Figura 1** Organización microestructural y funcional del tendón.



Fuente: Modificada de Gaut & Duprez, 2016. (b, c) Micrografías electrónicas de secciones transversales del tendón

Entre los componentes más importantes del tendón se encuentra el colágeno, existen 13 tipos, que se dividen en dos clases, aquellos que conforman las fibras regulares de colágeno (I, II, III, V, XI) y las que no las conforman (IV, VI, VII, VIII, IX, XII, XIII). El tendón sano se encuentra conformado mayormente por colágeno tipo I, los demás se encuentran en menor proporción (Gaut & Duprez, 2016). El colágeno favorece la unión entre moléculas y organización en fibras, durante este proceso el colágeno adquiere sus propiedades mecánicas. Para ello el *procolágeno* es depositado en el espacio extracelular de los fibroblastos, cuando varias moléculas de procolágeno se unen dan lugar al *tropocolágeno*, y a su vez, 5 moléculas de tropocolágeno forman una *fibrilla* de colágeno (Silver, Freeman & Seehra, 2003; Holmes *et al.*, 2018). Las moléculas de tropocolágeno se mantienen unidas por medio de enlaces electrostáticos y químicos (enlaces cruzados), cabe señalar que los enlaces cruzados se encuentran dentro y entre las moléculas de colágeno y previenen la rotura enzimática, mecánica y química (Curwin, 1994). Los enlaces cruzados tienen un papel fundamental en la fuerza tensil del colágeno y la capacidad que pueden generar para absorber más energía, lo cual permite que aumente su resistencia cuando se somete a tensión.

El ordenamiento de los componentes del tendón es el siguiente: *tropocolágeno*, proteína compuesta por colágeno tipo I, *paratendón*, el cual funciona como una funda elástica de tejido conjuntivo que permite el movimiento libre del tendón en los tejidos que lo rodean, las *fibrillas*, unidades funcionales en haces paralelos, dichas fibrillas se agrupan permitiendo la formación del endotendón, o haz primario, la unión de varios haces primarios constituyen el fascículo o haz secundario que dan origen al *epitendón*, capa más externa del tendón, es densa, contiene el aporte vascular, nervioso y linfático (Gaut & Duprez, 2016).

La matriz extracelular (MEC) o también conocida como sustancia fundamental, es un gel salino que le otorga propiedades viscoelásticas, lubricación y el espacio necesario para el deslizamiento y entrecruzamiento, del mismo modo, aporta nutrientes y gases (O'Brien, 1992; Screen *et al.*, 2015). La MEC permite la supervivencia de las células, su desarrollo, interacciones intracelulares e inmunológicas y brinda un soporte mecánico a los tejidos. Dependiendo del sitio anatómico y el estado fisiológico del tejido varía su composición (Torres *et al.*, 2015). Los componentes más abundantes de la MEC son: *proteoglicanos*, *colágeno*, *proteínas solubles*, así como *glicoproteínas* (fibronectina, que une los fibroblastos a las fibras de colágeno) y en mayor porcentaje agua (70 a 80 %) que se encuentra atrapada entre las cargas negativas de las moléculas de los proteoglicanos (O'Brien, 1992; Kalestic, Galeski, & Baer, 1978). La MEC se encuentra en un proceso constante de remodelación por los fibroblastos y las enzimas degradantes, en especial la colagenasa y proteoglicanasa. A su vez, contribuye de manera importante a mantener la integridad mecánica del tendón, al desarrollo de tejidos, su organización y al control de su crecimiento (Thorpe *et al.*, 2013).

La funcionalidad de la matriz depende de diferentes factores, dentro de los cuales se encuentran, el *potencial eléctrico* de la misma, en un estado de homeostasis es de -240 mV, el *ciclo circadiano*, el cual compromete sustancias y sistemas en la regulación de la matriz (cortisol, hormona tiroidea, sistema inmunológico y el sistema nervioso vegetativo) e intervienen con cambios en el biorritmo, haciéndolo dinámico durante el día, ya que en la noche se encuentra en reposo, y por último, el *pH del ecosistema de la célula*, en procesos patológicos se encuentra ácido (Naranjo, Noguera & Guerrero, 2009). Para que la matriz se mantenga en equilibrio son importantes los procesos de síntesis, formación, desgaste y remodelación.

### **Fisiopatología del tendón, comprensión de los procesos celulares, clave para el abordaje terapéutico**

El término tendinopatía actualmente es poco usado, existe confusión y un mal empleo de los términos *tendinitis* y *tendinosis* debido a que su fisiopatología es poco entendida y el mecanismo de lesión no es claro. La ultrasonografía y resonancia magnética han mostrado imágenes anormales en sujetos asintomáticos tras su intervención por tenotomía ante una tendinopatía rotuliana. Las pruebas de imagen ponen de manifiesto la ausencia de correlación entre las imágenes obtenidas con los resultados obtenidos cuando se realiza la exploración física al paciente, es decir, los pacientes pueden verse bien físicamente y estar cursando por un proceso degenerativo en el tendón. (Federer *et al.*, 2017; Cook *et al.*, 2000).

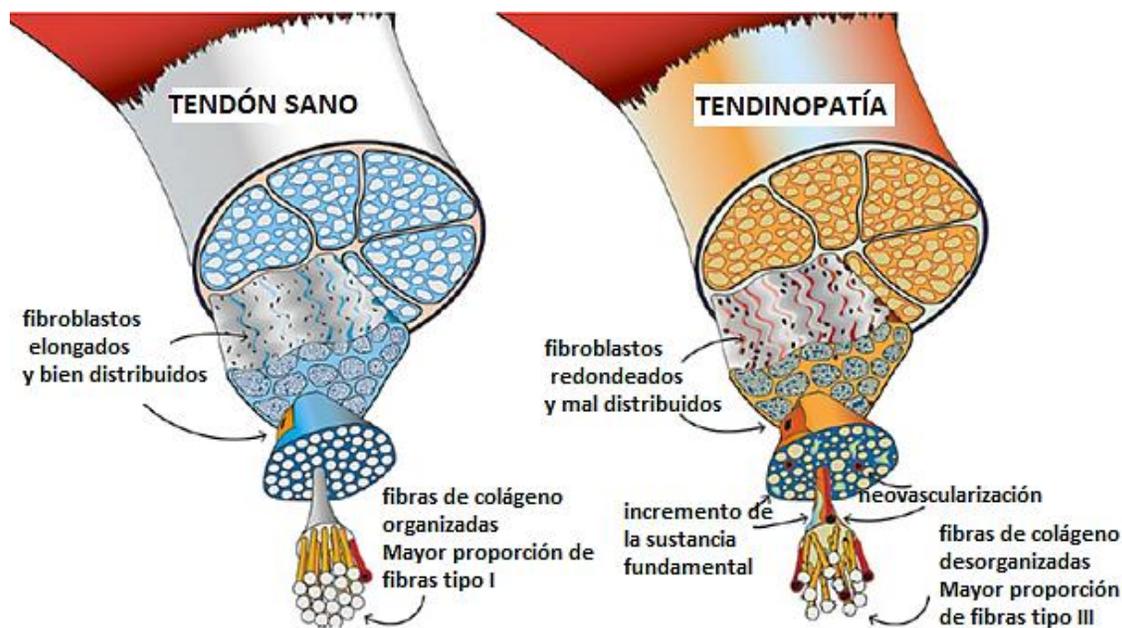
Actualmente la tendinopatía es una patología difícil de tratar debido a la poca irrigación del tejido, hoy en día se siguen empleando términos inadecuados a pesar de que existe evidencia científica que corrobora los resultados de la histología del tendón, la cual muestra si la patología del tendón cursa por un proceso patológico agudo o crónico. Es necesario esclarecer el proceso fisiopatológico para poder abordar la patología de forma adecuada y de acuerdo con el daño, para que con ello el paciente pueda incorporarse a sus actividades de la vida diaria.

Las lesiones del tendón constituyen alrededor del 30 % al 50 % de todas las lesiones a nivel deportivo (Ackermann & Renström, 2012), sin embargo, se ha demostrado que individuos físicamente inactivos también la padecen, tal es el caso de personas entre 40-60 años, hasta un 54 % de los adultos mayores de 60 años (Macías & Pérez, 2015).

El término más conocido y mal empleado es la *tendinitis*, se refiere a tendones sintomáticos con dolor e inflamación especialmente en las fases iniciales del proceso, este fenómeno lo podemos observar cuando existe algún golpe directo en el tendón o cuando inicia el sobreuso del tejido (Millar *et al.*, 2010). Sin embargo, con el paso del tiempo se eliminan los signos inflamatorios, sugiriendo el término *tendinosis*, en el cual existe una serie de cambios estructurales relacionados con procesos de degeneración, algunos de los hallazgos más importantes microscópicamente son: tejido reblandecido de color amarillo-marrón, desorganización del tejido y degeneración mucoide, las fibras de colágeno se encuentran separadas debido al incremento de sustancia fundamental lo cual le confiere al tejido una apariencia desorganizada y con pérdida de la continuidad, fibrosis, aparición de nuevos vasos sanguíneos, fisuras en el colágeno, células necróticas las cuales pueden sugerir microrroturas, los tenocitos pierden su forma y sus núcleos redondeados sugieren metaplasia fibrocartilaginosa, y no hay presencia de células inflamatorias (Figura 2). Estas características también se han observado en biopsias de tendón rotuliano con patología crónica (Pruna *et al.*, 2013).

Al conjunto de términos, *tendinitis* y *tendinosis* se le denomina, *tendinopatía*. Por otro lado, la *tendinopatía degenerativa* (tendinosis) presenta diferentes etapas, de las cuales es importante identificar la respuesta histológica y el cuadro clínico, es decir, los signos y los síntomas que presenta el paciente. La fase inicial de la patología del tendón ocurre en la *tendinopatía reactiva*, es ocasionada por sobrecargas tensiles o compresivas. Se caracteriza por no tener una respuesta inflamatoria y presentar proliferación celular y de la matriz extracelular, el tendón se muestra engrosado, usualmente es ocasionada por un ejercicio brusco no habitual (sobrecarga) (Scott *et al.*, 2007). En esta etapa se originan cambios en la morfología y proliferación celular, aún se mantiene la integridad del colágeno, sin embargo, se aprecia una ligera separación longitudinal y no se observan los cambios en las estructuras neovasculares. Los proteoglicanos como el agrecan y versican se aprecian más grandes, algunas proteínas regulan su producción en un tiempo menor que los pequeños proteoglicanos que se muestran en un tendón normal. Esta respuesta rápida disminuye el estrés y aumenta la rigidez del tendón. Es importante señalar que en esta fase el tendón puede recuperarse siempre y cuando se disminuya la sobrecarga o si existe un tiempo más amplio de descanso en sesiones de entrenamiento, hablando en este caso de personas activas físicamente, si se continúa con la carga la desorganización continuará pasando a las siguientes fases (Federer *et al.*, 2017). Los resultados de estudios de imagen por medio de ultrasonografía y resonancia magnética revelan un tendón con forma fusiforme, zonas intactas y finalmente un mínimo a nulo aumento de señal. Es más común observar esta fase en jóvenes que aumentan de manera súbita la carga del entrenamiento o por traumas directos al tendón.

**Figura 2** Representación gráfica de las características morfológicas en el tendón sano y del tendón con tendinopatía degenerativa



Fuente: Modificada de Scott et al., 2011

La siguiente fase corresponde al *deterioro del tendón*, en la que existe un intento por parte del tendón de repararse, pudiera llegar a confundirse con la tendinopatía reactiva, sin embargo, existe mayor descomposición de la matriz extracelular, un aumento general en el número de células, principalmente los condrocitos y algunos miofibroblastos los cuales incrementan la producción de proteínas. Por su parte, el aumento de los proteoglicanos genera una separación del colágeno y una desorganización de la matriz. Especialmente en esta fase es importante señalar que existe un incremento de la vascularización y crecimiento neuronal (Magnusson, Langberg, & Kjaer, 2010). Los resultados que revelan los estudios por imagen muestran la discontinuidad de los fascículos de colágeno, pequeñas áreas hipoeoicas, aumento de retención de agua por parte de los proteoglicanos. Se presenta más comúnmente en pacientes jóvenes, sin embargo, también puede presentarse en otros rangos de edades. La apariencia del tendón es gruesa, la reversibilidad de la patología aún se puede lograr con uso adecuado de las cargas de trabajo y con ejercicio para estimular la matriz extracelular. La fase final constituye la *tendinopatía degenerativa*, se aprecia apoptosis celular, agotamiento de los tenocitos, áreas sin células, zonas de la matriz extracelular desordenada y con presencia de vasos sanguíneos, poco colágeno tipo I y más presencia de colágeno tipo III. En esta última etapa la posibilidad de revertir el daño es mínima, en estudios de imagen se aprecian, regiones hipoeoicas con pocos reflejos de los fascículos de colágeno, un gran número de vasos sanguíneos, aumento del tamaño del tendón y de la señal intratendinosa con un engrosamiento general. En esta fase la degeneración puede avanzar al grado en el que el tendón se rompe (Rees et al., 2006).

Existen 4 modelos que explican el dolor ocasionado por las tendinopatías degenerativas ocasionadas por sobreuso, el *modelo tradicional* sugiere que el sobreuso del tejido provoca una inflamación y, por lo tanto, dolor. En el caso de la tendinopatía rotuliana se caracteriza por la presencia de un tendón con consistencia blanda, fibras de colágeno desorganizadas separadas por la sustancia fundamental y de color amarillo oscuro en la porción posterior profunda del polo inferior de la rótula, microscópicamente se le conoce como degeneración mucoide o mixoide, neovascularización (Maffulli et al., 2008). Diversos autores proponen una fase de transición desde un tendón normal hasta una tendinosis o degeneración de la sustancia mucoide en que, en la fase inflamatoria, caso de existir sería muy corta, tal como se ha demostrado en numerosos estudios (Khan et al., 1996; Magnusson et al., 2010).

El *modelo mecánico*, adjudica el dolor a una lesión de las fibras de colágeno, sin embargo, se ha visto que el tendón está intacto y aun así existe dolor, esta teoría afirma que el dolor no se produce por la rotura del tejido, sino el colágeno intacto residual contiguo al lesionado, esto debido al estrés añadido que es superior a su capacidad normal de carga (Jurado & Medina, 2008). Los pacientes con dolor en el tendón rotuliano pueden tener una resonancia magnética normal o una alteración pequeña y presentar síntomas significativos, mostrando que el dolor en el tendón es ocasionado a algo más que a la pérdida de contigüidad del colágeno. Finalmente, en el caso de una compresión tisular por parte del hueso, los pacientes deberían presentar una mejoría cuando se realiza una descompresión de la zona, lo cual no ocurre (Medina, 2012).

El *modelo bioquímico*, sugiere que el dolor es ocasionado por la irritación química generada por la hipoxia en la zona y la falta de células fagocitarias para eliminar productos de desecho de la actividad celular. Por ende, el dolor podría estar causado por factores bioquímicos que activan a los nociceptores, la sustancia P y los neuropéptidos (Jurado & Medina, 2008).

Por último, el *modelo vasculonervioso*, el más aceptado actualmente, explica que las fibras nerviosas positivas para la sustancia P se encuentran localizadas en la unión del hueso-periostio-tendón, de modo que los microtraumatismos repetitivos en la inserción generan un proceso de isquemia cíclica lo cual permite la liberación de factor de crecimiento neural y por tanto, de sustancia P, facilitando la hiperinervación sensitiva nociceptiva en el lugar de la inserción. La degeneración del tendón produce una lesión y las células dañadas liberan sustancias químicas tóxicas que impactan sobre las células vecinas intactas (Khan, *et al.*, 1996).

Hoy en día el paradigma inflamatorio sigue presente y a los pacientes con tendinopatía degenerativa se les sigue tratando con uso de terapias antiinflamatorias o analgésicas, el dolor puede disminuir, sin embargo, el daño histológico continua y de no ser atacado el tendón se rompe.

A nivel celular, existe una hiperactividad de enzimas metaloproteasas (MMPs) dependientes de zinc, que degradan componentes de la matriz extracelular como el colágeno, por su parte, el cuerpo humano produce inhibidores tisulares de las metaloproteasas (TIMPs), proteínas que reparan la degeneración ocasionada en el tendón y mantienen la homeostasis de la matriz extracelular. Sin embargo, su actividad es insuficiente, la pérdida de la homeostasis resulta en la hiperactividad de las MMPs (Kontogiorgis, Papaioannou, & Hadjipavlou, 2005; Jurado & Medina, 2008) por lo cual, de no corregir la hiperactividad de las MMPs, el tendón puede llegar a la rotura.

### **Abordaje Fisioterapéutico de la tendinopatía**

Los tratamientos empleados hoy en día se realizan de acuerdo a la fase (aguda o crónica) de evolución, teniendo como objetivo la disminución del dolor, la rigidez y el tamaño del tendón, incluyen, reposo relativo, ejercicios de estiramiento, calor, masaje, electroterapia (ultrasonido, láser, magnetoterapia), electrólisis percutáneo intratendinoso la cual ha cobrado gran interés ya que genera un proceso inflamatorio en la zona, masaje transversal profundo, ondas de choque y otras técnicas de terapia manual (Littlewood *et al.*, 2016; Pruna *et al.*, 2013; Ali, 2012;).

Dentro de la gama de tratamientos en fisioterapia se recomienda el uso de bicicleta o trabajo sin impacto por calentamiento del tendón, las técnicas de terapia manual, el trabajo de movilizaciones en conjunto con trabajo transversal y de extensibilidad del tendón previo a los ejercicios excéntricos, por mencionar un tipo de ejercicios. Los estiramientos se realizan en tensión activa sobre el grupo muscular deseado, con la posterior aplicación de un masaje de descarga. Por otro lado, de los diferentes tipos de electroterapia que se han empleado se encuentran las corrientes galvánicas post-actividad con polo positivo cerca de la zona de dolor o inflamación, el ultrasonido (US) portátil, láser, iontoforesis, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) o electroestimulación transcutánea así como corrientes interferenciales, ondas de choque de 5 a 10 sesiones sobre todo en tendinopatías donde no mejoran con el tratamiento estándar, una técnica similar en relación al objetivo es reproducir un proceso de lesión para activar la cascada de inflamación es la micro electrólisis percutánea intratisular (MEP), sin embargo no podrían emplearse estas técnicas juntas debido a que ambos producen efectos agresivos sobre la estructura del tendón, así como la punción seca. De los medios físicos más empleados ha sido la crioterapia la cual es más usual en etapas agudas aplicándose de 3 a 4 veces al día (Medina, 2012; Martin *et al.*, 2018).

En fisioterapia el empleo de ejercicios de tipo excéntrico han mostrado buenos resultados con respecto a las demás técnicas debido a que son fáciles para la mayoría de los pacientes, son reproducibles, sin embargo los efectos se centran únicamente en disminuir el dolor debido a la desensibilización continua de las vías de transmisión periféricas, a la adaptación de los músculos agonistas y antagonistas, al incremento de la resistencia tendinosa, lo cual reduce la posibilidad del proceso inflamatoria, más no para procesos degenerativos (Macías & Pérez, 2015). Dentro de los tipos de ejercicios empleados la reeducación neuromuscular ha sido empleada para corregir cinéticas anormales, así como modificaciones de la biomecánica de los segmentos óseos y/o musculares, lo cual permite eliminar la sobrecarga de la articulación. En el mismo contexto, se ha empleado el kinesiotaping para disminuir el estrés del segmento. (Martin *et al.*, 2018).

**Tabla 1** Tratamiento fisioterapéutico de la tendinopatía

Técnicas empleadas	Objetivo	Referencia
Crioterapia (15-20 min. 3-4 veces al día. Ejercicio de bajo impacto (60-70% del peso corporal) a baja intensidad. Electroterapia (electrólisis percutánea intratendinosa) Terapia manual Ejercicios excéntricos.	Disminuir el dolor, rigidez, descarga del estrés en la articulación, generar mayor hipertrofia en comparación de trabajos convencionales de fuerza y disminuir la tensión del tendón.	Pruna <i>et al.</i> , 2013, Macías & Pérez, 2015.
Cicloergómetros, movilizaciones de partes blandas, masaje transversal profundo (cyriax), ejercicios excéntricos, estiramientos, electroterapia, ultrasonido, onda corta, diatermia, láser (baja intensidad), iontoforesis, TENS, interferenciales, ondas de choque, micro electrólisis percutánea intratendinosa (MEP), termoterapia, ortesis, hidro cinesiterapia.	Analgesia, disminuir el flujo sanguíneo, la velocidad de la conducción nerviosa, la tasa metabólica, el edema e inflamación aguda, aumentar la fuerza y movilidad, el grosor del tendón, estiramiento sobre la unidad miotendinosa, disminuir la carga articular.	Medina, 2012; Martin <i>et al.</i> , 2018; Macías & Pérez, 2015.
Re-educación neuromuscular, kinesiotape.	Corregir las cinéticas anormales que ocasionan una alteración en la biomecánica de la articulación generando tensión y estrés al tendón, así como disminuir la carga en la articulación y la tensión en el tendón o modificar la postura del paciente.	Martin <i>et al.</i> , 2018

### Abordaje farmacológico e ingeniería de tejidos de la tendinopatía

El tratamiento de las tendinopatías involucra procedimientos no invasivos e invasivos dependiendo de la eficacia de los primeros. Los tratamientos farmacológicos que se emplean por vía oral presentan la desventaja de la incorrecta biodistribución empleando mayores dosis para lograr el efecto deseado especialmente en zonas poco irrigadas como el tendón (Li & Hua, 2016). Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) se usan comúnmente para el tratamiento de tejido blando del sistema musculoesquelético (Maquirriain & Kokalj, 2013). Los parámetros farmacéuticos de los antiinflamatorios varían dependiendo de su absorción, biodisponibilidad, distribución y vida media en el organismo. Si bien se sabe que todos los medicamentos tienen efectos secundarios y, por lo tanto, la relación costo-beneficio del tratamiento siempre debe ser cuidadosa, a pesar de que el paciente suele considerar el tratamiento de corticoesteroides como la medida más extrema, un AINE oral conlleva mucho mayor riesgo a nivel sistémico (Leadbetter, 2005). El empleo de los AINES en las tendinopatías es controvertido, dichos fármacos inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, ocasionando una disminución en la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias. Aunado a eso, tienen un efecto analgésico, probablemente independiente de la acción antiinflamatoria (Leadbetter, 2005). Por su parte la aplicación local de corticoesteroides incluye atrofia subcutánea o necrosis grasa, despigmentación o hiperpigmentación, en el tendón específicamente puede ocasionar su rotura, así como la destrucción acelerada de las articulaciones u osteólisis. Las revisiones sistemáticas publicadas con respecto al efecto que tiene la infiltración de corticoesteroides en epicondilitis y en la tendinopatía del manguito de los rotadores, por citar un ejemplo, han confirmado el efecto inicial beneficioso (3 semanas) sin embargo, no hay evidencia en cuanto a resultados a largo plazo y/o índices de recaída. Así mismo, se sabe los tendones han llegado al punto de rotura debido a que disminuyen la fuerza tensil del tendón (Rees, Wilson & Wolman, 2006).

Por otro lado, se han empleado tratamientos menos frecuentes por medio de heparina, dextrosa, proloterapia con glucosa/ropivacaína/lidocaína, aprotinina, polidocanol, trinitrato de glicerol, glucosaminoglicanos poli sulfatados, factores de crecimientos autólogos (plasma rico en plaquetas), células madre. El empleo de la heparina, un anticoagulante, caracterizado por tener efectos profilácticos y terapéuticos en las trombosis arteriales y venosas (Tatari *et al.*, 2001), en la tendinopatía aguda ha mostrado tener efectos positivos debido a la disminución de adhesiones y trasudados de fibrina, sin embargo, en la patología crónica, tiene un efecto negativo ya que no evita el proceso degenerativo, a la fecha no existe evidencia que respalde el uso de esta terapia de forma sistémica (Rees *et al.*, 2006). La dextrosa ha sido usada en el tratamiento de afecciones del sistema musculoesquelético lo cual incluye las tendinopatías, a través de la proloterapia, la cual consiste en inyectar una pequeña cantidad de una solución irritante en torno a la inserción del tendón o ligamento, con la finalidad de provocar una reacción inflamatoria para iniciar el proceso de cicatrización y síntesis de colágeno, sin embargo, los estudios no son concluyentes (Maxwell *et al.*, 2007). La glucosa/ropivacaína/lidocaína, mediante proloterapia combinada con ejercicios excéntricos, mostró una mejoría clínica más rápida que el trabajo excéntrico aislado (Yelland *et al.*, 2011).

Existen otros tratamientos más específicos dirigidos a las enzimas que ocasionan la degeneración del tendón, tal es el caso de la aprotina (Trasylol), inhibidor de la proteasa de amplio espectro usada comúnmente en cirugía cardíaca para la reducción profiláctica de las pérdidas sanguíneas, sin embargo, ya fue retirada del mercado. El uso de polidocanol, agente esclerosante de vasos sanguíneos, permitió disminuir la neovascularización y la inervación sensitiva, es únicamente una técnica experimental debido a que no se han publicado estudios aleatorizados. El uso de trinitrato de glicerol y glucosaminoglicanos poli sulfatados se han empleado en la tendinopatía aquilea, disminuyendo el dolor, es necesario más evidencia que corrobore el mecanismo de acción (Rees *et al.*, 2006).

El plasma rico en plaquetas (PRP) es actualmente la estrategia más explotada en la práctica clínica para proporcionar un estímulo regenerativo para la curación del tendón, aunque con resultados debatibles. En una revisión sistemática reciente, Filardo *et al.* (2018) resaltan los controvertidos resultados de las aplicaciones de PRP, los tendones rotulianos y tendinopatía lateral de codo parecen beneficiarse de las inyecciones de PRP, mientras que, en el tendón de Aquiles, la aplicación de PRP no está indicada ni como abordaje preventivo ni como tratamiento posquirúrgico. En este mismo contexto, las células madre son útiles y atractivas debido a que tienen la capacidad de diferenciarse en tenocitos, condrocitos y fibroblastos, han demostrado a su vez, promover la cicatrización en modelos de tendinopatía aguda, sin embargo, no se han publicado resultados a largo plazo (de Vos *et al.*, 2010a; 2010b).

Por otro lado, en Ingeniería de tejidos se emplean técnicas para el tratamiento de la tendinopatía degenerativa, con la finalidad de solucionar dicho defecto tisular, para ello, se han hecho estudios en modelos animales o *in vitro*, se propone el uso de soportes de biomateriales compatibles y biodegradables (Fernández *et al.*, 2010), el uso de polímeros de fuentes naturales debido a su alta disponibilidad y bajo costo que incluyen fibroína de seda (Yao, Liu & Fan, 2016), colágeno (Purcel, 2016), gelatina (Selle *et al.*, 2015) y hialuronato (Liang *et al.*, 2014). De los cuales, el ácido hialurónico es uno de los materiales más prometedores en el tratamiento de lesiones ortopédicas ya sea solo o combinado (Pereira *et al.*, 2018). También se han propuesto polímeros sintéticos entre los que destacan el ácido poli láctico (PLA), la policaprolactona (PCL) (Banik *et al.*, 2016) y el poliuretano (PU) (Evrova *et al.*, 2016) debido a su adaptabilidad, reproducibilidad y baja inmunogenicidad. Entre los biomateriales para mejorar las propiedades mecánicas se utilizaron nano cristales de celulosa para reforzar matrices de mezcla de polímeros naturales / sintéticos de poli- $\epsilon$ -caprolactona / quitosano (PCL / CHT) (Domingues *et al.*, 2016). De manera similar, los copolímeros basados en PLA mezclados con colágeno y sulfato de condroitina mostraron una buena integración tisular y han contribuido a la síntesis de tejidos después de 12 semanas de implantación subcutánea en ratas.

La terapia génica también es una estrategia atractiva para las tendinopatías, proporcionando secuencias candidatas que promueven la formación de neotendones y la curación del tendón (Ver Abat *et al.*, 2018 para una revisión extensa). Los protocolos propuestos se basan en la transferencia de genes mediante la administración de moléculas de la MEC (Jiang *et al.*, 2016), factores de crecimiento (Cai *et al.*, 20013; Hasslund *et al.*, 2014; Tang *et al.*, 2016), moléculas antiinflamatorias (Tian *et al.*, 2015) o micro RNA contra proteínas cinasas (Gao *et al.*, 2016) entre otros. La viabilidad de estos tratamientos en modelos animales brinda una esperanza razonable para una pronta aplicación en pacientes.

En resumen, hoy en día existen numerosos procedimientos para conseguir la reconstrucción del tejido tendinoso y se busca aquel que sea más efectivo para el tratamiento de la tendinopatía degenerativa y se establezcan las indicaciones de dicha posibilidad terapéutica (Tabla 2).

**Tabla 2** Tratamientos farmacológicos y de ingeniería de tejidos en las tendinopatías

Tratamiento	Observaciones	Referencia
AINES	Riesgos a nivel sistémico, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa disminuyendo la síntesis de prostaglandinas inflamatorias.	Leadbetter, 2005.
Corticoesteroides	Atrofia subcutánea o necrosis grasa, despigmentación o hiperpigmentación, disminución de la fuerza tensil, destrucción acelerada de las articulaciones u osteólisis.	Rees <i>et al.</i> , 2006.
Heparina	Disminución de las adhesiones y trasudados de fibrina en la patología aguda. En la patología crónica tiene un efecto negativo y no previene la degeneración.	Rees <i>et al.</i> , 2006.
Dextrosa. Glucosa/ropivacaína/ Lidocaína	Empleada en proloterapia, para provocar una reacción inflamatoria e iniciar el proceso de cicatrización y síntesis de colágeno.	Maxel <i>et al.</i> , 2007; Yellend <i>et al.</i> , 2011.
Polidocanol	Agente esclerosante de vasos sanguíneos para la disminución de la neovascularización e inervación sensitiva.	Ress <i>et al.</i> , 2006.
Trinitrato de glicerol, glucosaminoglicanos poli sulfatados	Empleados para la disminución del dolor, es necesario evidencias que corrobore su mecanismo de acción.	Ress <i>et al.</i> , 2006.
Plasma rico en plaquetas, células madre	Estimulo regenerativo, promover la cicatrización en modelos de tendinopatía aguda, no hay resultados a largo plazo.	De Vos <i>et al.</i> , 2010a; 2010b.
Biomateriales: colágeno, gelatina, ácido hialurónico, fibroína de seda	Efectos positivos con el uso de soportes de biomateriales compatibles y biodegradables de alta disponibilidad y bajo coste en modelos animales	Fernández <i>et al.</i> , 2010; Yao <i>et al.</i> , 2016; Purcel, 2016; Selle <i>et al.</i> , 2015; Liang <i>et al.</i> , 2014; Pereira <i>et al.</i> , 2018.
Ácido poliláctico, policaprolactona, poliuretano, nano cristales de celulosa, quitosano con colágeno y sulfato de condroitina	Polímeros sintéticos con ventajas como: adaptabilidad, reproducibilidad y baja inmunogenicidad, contribución a partir de la síntesis de tejidos hasta después de 12 semanas de implantación subcutánea en ratas.	Evrova <i>et al.</i> , 2016; Domingues <i>et al.</i> , 2016;
Terapia génica, factores de crecimiento, moléculas antiinflamatorias, micro RNA, proteínas cinasas	Brinda secuencias que promueven la formación de neotendones y la curación del tendón. Administrando moléculas a la matriz extracelular	Abat <i>et al.</i> , 2018; Jiang <i>et al.</i> , 2016; Cai <i>et al.</i> , 2013; Hasslund <i>et al.</i> , 2014; Tang <i>et al.</i> , 2016; Tian <i>et al.</i> , 2015; Gao <i>et al.</i> , 2016.

### Modelos animales para el estudio de la tendinopatía

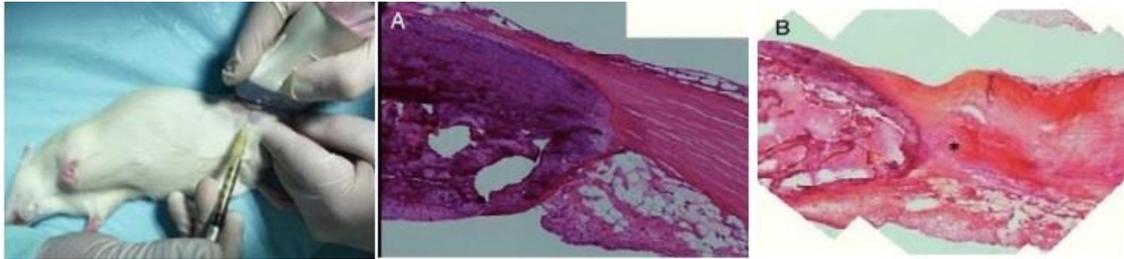
Los modelos animales permiten extrapolar algunas características de enfermedades humanas, con la finalidad de estudiar la etiología, diagnóstico y tratamientos. Se fundamentan en el hecho de considerar a otras especies como modelos en miniatura de los problemas humanos (Rodríguez, 2007). Son herramientas útiles para evaluar los tejidos en diferentes niveles organizacionales y etapas de la enfermedad. En el caso de la tendinopatía, se han desarrollado diferentes modelos que mimetizan ciertos aspectos de la patogénesis y características de la tendinopatía que involucran desde daños subcrónicos inducidos mecánicamente, que suponen el mecanismo que ocurre normalmente en el humano a daño inducido química o biológicamente que son poco invasivos y reproducibles (Dirks & Warden, 2011). Con ello, se pueden dilucidar los primeros cambios asociados con la tendinopatía, las vías implicadas en el inicio y la progresión de los daños del tendón, para el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y curativas.

Soslowsky *et al.* (2007) generaron un modelo de tendinopatía del tendón supraespinoso en ratas sprague dawley, basado en el uso excesivo como un factor etiológico en el cual se aplica un régimen de carrera en una plataforma inclinada durante 4 meses, con lo que logran reproducir los cambios histológicos y biomecánicos tales como un aumento en la celularidad y desorganización de las fibras de colágeno acompañados por deterioro mecánico (disminución de fuerza y elasticidad) consistente con lo que se ha visto en la tendinopatía humana. Así mismo, Cho *et al.* (2011), implementaron un protocolo de ejercicio inducido por estimulación eléctrica para simular la contracción excéntrica, repetitiva y desigual del tríceps sural en ratas, en los análisis histológicos encontraron una mayor celularidad de los fibroцитos, una disposición desorganizada de las fibras de colágeno a las 6 semanas de ejercicio, así como un aumento en la expresión de iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible) a las 2 semanas de ejercicio que disminuyó después de 6 semanas. En el modelo de tendón calcáneo por sobreuso Pingel *et al.* (2013) aplicaron un régimen intenso de carrera cuesta arriba, durante 7 semanas y reportaron también una desorganización de las fibras de colágeno y un incremento en la densidad celular de mastocitos.

Otro modelo experimental basado en la teoría del daño en la matriz extracelular fue propuesto por Lee *et al.* (2006) en el cual realizaron una incisión en la piel sobre la articulación de la rodilla y rótula de ratas y aplicaron una carga directa en el tendón rotuliano con lo que produjeron pérdida de las propiedades mecánicas del tendón, así como alteraciones microestructurales que replican las características clave de la tendinosis (Curwin, 1996).

Backman *et al.* (1990), presentan un modelo experimental para la inducción de paratenonitis crónica de Aquiles con tendinosis en el conejo. Emplearon una máquina de patadas e indujeron contracciones activas de los músculos tríceps mediante estimulación eléctrica. Reportaron cambios degenerativos del tendón y aumento del número de capilares, infiltrados de células inflamatorias, edema y fibrosis en el paratenón. También en conejo, Archambault *et al.* (2001), emplearon estimulación muscular controlada para sobrecargar el tendón de Aquiles durante 11 semanas, con el objetivo de evaluar la respuesta del tendón a la carga repetitiva crónica. Observaron aumento en la expresión de ARNm de colágeno tipo III y MMPs, sin embargo, no encontraron signos de lesión en estudios histológicos de tendones y paratenones por lo que sugieren que los tendones no se sobrecargaron más allá de su capacidad de reparación.

Otras estrategias para la generación de modelos de tendinopatía involucran el uso de agentes químicos o biológicos que presentan la ventaja de ser menos complicados y producen daños constantes en los tendones. Por ejemplo, el uso de colagenasa inyectada en el tendón de rata induce un aumento en la celularidad, desorganización del colágeno, e incremento en la vascularización del tejido (Soslowsky *et al.*, 1996), también se reportó respuesta inflamatoria dos semanas después de la inyección de colagenasa en el tendón rotuliano de rata, así como, metaplasia cartilaginosa y osificación a las 16 semanas (Fu *et al.*, 2009). No obstante, en estudios más prolongados se reportó que 8 meses después de la inyección de colagenasa los tendones habían sanado (Lui *et al.*, 2009). Estudios recientes muestran que el modelo experimental de tendinopatía rotuliana en ratas induce la degeneración y distorsión de la arquitectura del tendón rotuliano en su porción proximal, situación similar a la observada en la tendinopatía rotuliana humana (Domínguez *et al.*, 2017) (Figura 3). Dado que en algunos casos las tendinopatías comienzan con un proceso inflamatorio seguido de degeneración, se han empleado inyecciones de citocinas en los tendones rotulianos del conejo, sin embargo, solo provocaron una leve lesión en el tendón que fue reversible, lo que la convierte en un modelo poco confiable de tendinopatía. Se ha propuesto el uso de prostaglandinas (PGE) para el desarrollo de modelos de tendinopatía, la administración repetidas de PGE en tendones de Aquiles de rata, provoca inflamación aguda a las dos semanas del tratamiento que gradualmente cambió a fibrosis del paratenón junto con adherencias y degeneración a las cinco semanas (Sullo *et al.*, 2001) aumento de la celularidad, desorganización y degeneración de la matriz de colágeno y una disminución del diámetro de las fibrillas de colágeno en el tendón rotuliano de conejo (Khan, Li & Wang, 2005) por lo que el uso de PGE permite reproducir resultados similares a la tendinopatía humana.

**Figura 3** Modelo experimental de tendinopatía rotuliana

*Tejido tendinoso normal (A) y con tendinopatía (B) \*desorganización de las fibras*  
 Fuente: Tomada y modificada de Domínguez *et al.*, 2017

Gran parte de la investigación actual emplea los modelos animales para estudiar agentes que favorecen el proceso de reparación del tendón. Se han propuesto escalas de puntuación histológica y su correlación con las alteraciones biomecánicas (Rosenbaum *et al.*, 2009). Se han validado terapias preventivas como la heparina o el rivaroxabán (Eren *et al.*, 2018). Se reportó que la piperina (alcaloide presente en la pimienta negra, con efectos analgésicos y antiinflamatorios) administrada oralmente, mejora la lesión del tendón de Aquiles en rata inducida por collagenasa (Gong *et al.*, 2018). Así mismo la administración oral de doxiciclina (inhibidor de amplio espectro de las MMPs) en un modelo de lesión y reparación del manguito rotador en rata muestran una mayor metacromasia y organización del colágeno en la entesis de curación y acelera el tiempo de recuperación (Bedi *et al.*, 2010) la administración oral de doxiciclina también aceleró la remodelación de la matriz y la biomecánica dinámica y de equilibrio de los tendones de Aquiles de rata, reparados quirúrgicamente (Nguyen *et al.*, 2017) los autores sugieren que la inhibición de las MMP en la etapa óptima del proceso de reparación puede acelerar la reparación del tendón de Aquiles y mejorar las propiedades biomecánicas, especialmente cuando se combina con el tratamiento quirúrgico. En otro modelo de tratamiento quirúrgico en rata, se demostró que el plasma rico en plaquetas (PRP) mejora la reparación del manguito rotador, interesantemente, el uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no afecta la eficacia del PRP (Meadows *et al.*, 2017), lo cual es importante dado el uso frecuente de los AINE en estos padecimientos. Recientemente se propone la administración local sostenida de microesferas porosas cargadas con sustancias activas tales como simvastatina (Jeong *et al.*, 2018) o dexametasona (Choi *et al.*, 2020) en modelos de tendinitis inducida por collagenasa, en ambos casos previnieron eficazmente la degeneración del tendón mejorando el contenido de colágeno y las propiedades biomecánicas. Un sofisticado sistema de liberación de membranas nanofibras de poli (D, L-lactido-co-glicólido) embebidas de Doxiciclina, se emplean con éxito para promover la reparación de lesiones del tendón de Aquiles en rata (Weng *et al.*, 2020).

De este modo la comprensión de la tendinopatía y sus tratamientos viene en su mayoría de una amplia variedad de modelos ya que aparentemente el modelo perfecto no existe, cada uno tiene sus ventajas y desventajas. En un momento dado pueden extrapolarse a ciertos pacientes, basándose en sus características únicas.

## Conclusiones

Actualmente el fracaso de los tratamientos empleados en la tendinopatía degenerativa inicia desde la mala comprensión de la fisiopatología del tejido, debido a la complejidad de la misma, si bien, el tendón es un tejido poco irrigado, lo cual dificulta de manera importante su recuperación, el empleo de terapias antiinflamatorias aborda la tendinopatía de manera paliativa, el dolor del paciente disminuye, sin embargo, a nivel histológico la degeneración sigue avanzando hasta llegar al punto de rotura, lo cual únicamente se repara por medio de un procedimiento quirúrgico.

Es por ello, que se requieren de nuevas vías de investigación sobre los procesos neuroquímicos que acontecen en la zona, dado que hay evidencias de mayor concentración de moléculas que generan el daño, y de esta manera tratar la tendinopatía degenerativa de manera adecuada y sin repercusiones para el paciente.

El diseño de tratamientos novedosos tanto farmacológicos como de ingeniería de tejidos y terapia génica, requieren de una validación que en la mayoría de los casos es posible gracias al uso de modelos animales que mimetizan el origen o los cambios morfológicos y funcionales presentes en la patología humana.

### **Agradecimientos**

Los autores reconocen el apoyo del Dr. JIMÉNEZ-BRAVO LUNA, Miguel Ángel† (QEPD) investigador del Instituto Nacional de Pediatría como colaborador del presente trabajo y especialmente por su entrega y dedicación al proyecto de tesis doctoral de Subervier-Ortiz Laura. Agradecemos también el apoyo financiero al Programa de Mejoramiento del Profesorado (PROMEP) por la beca No. 231836 de Subervier-Ortiz Laura.

### **Referencias**

Abat F., Alfredson H., Cucchiari M., Madry F., Marmotti. A., Mouton C., Oliveira J. M., Pereira H., Peretti G. M., Spang C., Stephen J., van Bergen C. J. A. & de Girolamo L. (2018). Current trends in tendinopathy: consensus of the ESSKA basic science committee. Part II: treatment options. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 5(1), 38.

Ackermann P. W. & Renström, P. (2012). Tendinopathy in sport. *Sports Health*, 4(3), 193-201.

Ali H. M. (2012). Patellar Tendinopathy: A Physiotherapist's Perspective. *International Journal of Clinical Medicine*, 3(2), 1-4.

Archambault J. M., Hart D. A. & W. Herzog W. (2001). Response of rabbit Achilles tendon to chronic repetitive loading. *Connective Tissue Research*, 42(1), 13-23.

Backman C., Boquist L., Friden J., Lorentzon R. & Toolanen G. (1990). Chronic Achilles paratenonitis with tendinosis: An experimental model in the rabbit. *Journal Orthopaedic Research*, 8(4),541-547.

Banik B. L., Lewis G. S. & Brown J. L. (2016). Multiscale Poly-( $\epsilon$ -caprolactone) Scaffold Mimicking Nonlinearity in Tendon Tissue Mechanics. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 2(1), 1–9.

Bedi A., Fox A. J., Kovacevic D., Deng X. H., Warren R. F. & Rodeo S. A. (2010). Doxycycline-mediated inhibition of matrix metalloproteinases improves healing after rotator cuff repair. *The American Journal of Sports Medicine*, 38(2), 308-317.

Benjamin M. & Ralphs J. R. (1997). Tendon and ligaments an overview. *Histology & Histopathology*, 12(4) 1135-1144.

Cai T.Y., Zhu W., Chen X. S., Zhou S. Y, Jia L. S. & Sun Y. Q. (2013). Fibroblast growth factor 2 induces mesenchymal stem cells to differentiate into tenocytes through the MAPK pathway. *Molecular Medicine Reports*, 8(5), 1323–1328.

Cho N. S, Hwang J. H., Lee Y.T. & Chae S.W. (2011). Tendinosis-like histologic and molecular changes of the Achilles tendon to repetitive stress: a pilot study in rats. *Clinical Orthopedic and Related Research*, 469(11), 3172-3180.

Choi S., Song M. H., Shim K. S., Kim H. J., Lim Y. M., Song H. R., Park K., & Kim S. E. (2020). Therapeutic Efficacy of Intratendinous Delivery of Dexamethasone Using Porous Microspheres for Amelioration of Inflammation and Tendon Degeneration on Achilles Tendinitis in Rats. *Biomed Research International*, 2020,5052028.

Cook J. L., Khan K. M., Kiss Z. S., Purdam C. R., & Griffiths L. (2000). Prospective imaging study of asymptomatic patellar tendinopathy in elite junior basketball players. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 19(7), 473-479.

- Curwin S.L. (1994). The etiology and treatment of tendinitis. En: Oxford textbook of Sports Medicine. Editorial Oxford University, Oxford, 512-528.
- Curwin. S. L. (1996). Tendon injuries: Pathophysiology and treatment. *Athletic Injuries and Rehabilitation*, 27-53.
- De Vos R. J., Weir A, Van Schie H. T, Bierma-Zeinstra S. M, Verhaar J. A. & Weinans H., Tol J. L. (2010b). Platelet-rich plasma injection for chronic-Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *Jama*, 303(2), 144-149.
- De Vos R.J., Van Veldhoven P.L, Moen M.H, Weir A, Tol J.L & Maffulli N. (2010a). Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. *British Medical Bulletin*, 95(1), 63-77.
- Dirks R. C. & Warden S. J. (2011). Models for the study of tendinopathy. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interaction*, 11(2), 141-14.
- Docheva D., Müller S. A., Majewski M. & Evans C. H. (2015). Biologics for tendon repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 84, 222–239.
- Domingues R. M., Chiera S., Gershovich P., Motta A., Reis R. L. & Gomes M. E. (2016). Enhancing the biomechanical performance of anisotropic Nanofibrous scaffolds in tendon tissue engineering: reinforcement with cellulose nanocrystals. *Advanced Healthcare Materials*, 5(11), 1364–1375.
- Domínguez D., Contreras-Muñoz P., Lope S., Marotta M. & Rodas G. (2017). Generación de un nuevo modelo de tendinopatía rotuliana en ratas que imita la patología deportiva humana: estudio piloto. *Apunts in Medicine Sport*, 52(194), 53-59.
- Eren Y., Adanır O., Dinçel Y. M., Genç E., Arslan Y. Z. & Çağlar A. (2018). Effects of low molecular weight heparin and rivaroxaban on rat Achilles tendon healing. *Joint diseases & Related Surgery*, 29(1), 13-19.
- Evrova O., Houska J., Welti M., Bonavoglia E., Calcagni M., Giovanoli P., Vogel V. & Buschmann J. (2016). Bioactive, elastic, and biodegradable emulsion electrospun DegraPol tube delivering PDGF-BB for tendon rupture repair. *Macromolecular Bioscience*, 16(7), 1048–1063.
- Federer A. E., Steele J. R., Dekker T. J, Liles J. L., Samuel B. Adams S. B. (2017). Tendonitis and Tendinopathy: What Are They and How Do They Evolve? *Foot and Ankle Clinics*, 22(4), 665-676.
- Fernández T. F., Baró F., Fernández A., Guillén M. & Guillen P. (2010). Conceptos actuales de la fisiopatología de las tendinopatías. *Ingeniería tisular*, 45(168), 259-264.
- Filardo G., Di Matteo B., Kon E., Merli G., & Marcacci M. (2018). Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surg Sports Traumatology Arthroscopy*, 26(7), 1984–1999.
- Franchi M., Trirè A., Quaranta M., Orsini E. & Ottani V. (2007). Collagen Structure of Tendon Relates to Function. *The Scientific World Journal*, 7, 404–420.
- Fu S. C., Chan K. M., Chan L. S., Fong D. T. & Lui P.Y. (2009). The use of motion analysis to measure pain-related behaviour in a rat model of degenerative tendon injuries. *Journal Neuroscience Methods*, 179(2), 309-318.
- Gao Y., Zhang Y., Lu Y., Wang Y., Kou X., Lou Y. & Kang Y. (2016). TOB1 deficiency enhances the effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on tendon-bone healing in a rat rotator cuff repair model. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 38(1), 319–329.
- Gaut L. & Duprez D. (2016). Tendon development and diseases. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology*, 5(1), 5–23.

- Gong F., Cui L., Zhang X., Zhan X., Gong X. & Wen Y. (2018). Piperine ameliorates collagenase-induced Achilles tendon injury in the rat. *Connective Tissue Research*, 59(1), 21-29.
- Hasslund S., Dadali T., Ulrich-Vinther M., Søballe K., Schwarz E. M. & Awad H. A. (2014). Freeze-dried allograft-mediated gene or protein delivery of growth and differentiation factor 5 reduces reconstructed murine flexor tendon adhesions. *Journal of Tissue Engineering*, 5, 1–8.
- Holmes D. F., Lu Y., Starborg T. & Kadler K. E. (2018). Collagen Fibril Assembly and Function. *Current Topics in Developmental Biology*, 130, 107-142.
- Ibarra L.G., Segura V. H., Chávez D. D., Borunda O., Chávez T., Ridaura C. & Macías S. I., (2013). Las enfermedades y traumatismos del sistema musculo esquelético. Un análisis del INR de México, como base para su clasificación y prevención. Instituto Nacional de Rehabilitación de México, Secretaría de Salud. Recuperado de <https://www.inr.gob.mx/Descargas/opsoms/lasEnfermedadesTraumatismosSistemaMusculoEsqueletico.pdf>.
- Jaén T. F. F., Pazos F. B, Jiménez A. F, Vicente M. G. & García P. G. (2010). Conceptos actuales de la fisiopatología de las tendinopatías. *Ingeniería tisular. Apunts Sport Medicine*, 45(168), 259-264.
- Jeong C., Kim S. E., Shim K. S., Kim H. J., Song M. H., Park K. & Song H. R. (2018). Exploring the In Vivo Anti-Inflammatory Actions of Simvastatin-Loaded Porous Microspheres on Inflamed Tenocytes in a Collagenase-Induced Animal Model of Achilles Tendinitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 820-835.
- Jiang Y., Shi Y., He J., Zhang Z., Zhou G., Zhang W., Cao Y. & Liu W. (2016). Enhanced tenogenic differentiation and tendon-like tissue formation by tenomodulin overexpression in murine mesenchymal stem cells. *Journal of Tissue Engineering Regenerative Medicine*, 11(9), 2525-2536.
- Jurado A. & Medina I. (2008). Tendón. Valoración y tratamiento en fisioterapia. Barcelona. 1ª Edición. Editorial Paidotribo.
- Kastelic J., Galeski A. & Baer E. (1978). The multicomposite structure of tendon. *Connective Tissue Research*. 6(1), 11-23.
- Khan K. M., Bonar F., Desmond P. M., Cook J. L., Young D. A., Visentini P. J., & Dowling R. J. (1996). Patellar tendinosis (jumper's knee): findings at histopathologic examination, US, and MR imaging. Victorian Institute of Sport Tendon Study Group. *Radiology*, 200(3), 821-827.
- Khan M. H., Li Z. & Wang J.H. (2005). Repeated exposure of tendon to prostaglandin-E2 leads to localized tendon degeneration. *Clinic Journal Sport Medicine*, 15(1), 27-33.
- King D., Yakubek G., Chughtai M., Khlopas A., Saluan P., Mont M. A. & Genin J. (2019). Quadriceps tendinopathy: a review part 1: epidemiology and diagnosis. *Annals of Translational Medicine*, 7(4), 71.
- Kontogiorgis C. A., Papaioannou P., & Hadjipavlou-Litina D. J. (2005). Matrix metalloproteinase inhibitors: a review on pharmacophore mapping and (Q) SARs results. *Current Medicinal Chemistry*, 12(3), 339-355.
- Leadbetter W. (2005) Anti-inflammatory therapy in tendinopathy: the role of nonsteroidal drugs and corticosteroid injections. En: Maffulli N., Renström P., Leadbetter W., editores. *Tendon Injuries: Basic Science and Clinical Medicine*. London. Editorial, Springer-Verlag, London Limited.
- Lee H., Wang V. M., Laudier D. M., Schaffler M. B. & Flatow E. L. (2006). A novel in vivo model of tendon fatigue damage accumulation. *Trans Orthopaedic Research Society*, 31, 1058.
- Li H. Y. & Hua Y. H. (2016). Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *Biomed Research International*, 2016, ID 6492597, 1-9.

- Liang J. I., Lin P. C., Chen M. Y., Hsieh T. H., Chen J. J. & Yeh M. L. (2014). The effect of tenocyte/hyaluronic acid therapy on the early recovery of healing Achilles tendon in rats. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 25(1), 217–227.
- Littlewood C., Bateman M., Brown K., Bury J., Mawson S., May S., & Walters S. J. (2016). A self-managed single exercise programme versus usual physiotherapy treatment for rotator cuff tendinopathy: a randomised controlled trial (the SELF study). *Clinical Rehabilitation*, 30(7), 686-696.
- Lui P. P., Fu S.C., Chan L.S., Hung L.K. & Chan K.M. (2009) Chondrocyte phenotype and ectopic ossification in collagenase induced tendon degeneration. *The Journal Histochemistry Cytochemistry*, 57(2), 91-100.
- Macías-Hernández S. I. & Pérez-Ramírez L. E. (2015). Fortalecimiento excéntrico en tendinopatías del manguito de los rotadores asociadas a pinzamiento subacromial. Evidencia actual. *Cirugía y Cirujanos*, 83(1), 74-80.
- Maffulli N., Walley G., Sayana M. K., Longo U. G., & Denaro V. (2008). Eccentric calf muscle training in athletic patients with Achilles tendinopathy. *Disability and Rehabilitation*, 30(20-22), 1677-1684.
- Magnusson S. P., Langberg H., & Kjaer, M. (2010). The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading. *Nature reviews. Rheumatology*, 6(5), 262–268.
- Maquirriain J. & Kokalj A. (2013). Management of acute Achilles tendinopathy: effect of etoricoxib on pain control and leg stiffness. *Georgian Medical News*, 222, 36–43.
- Martin R. L., Chimenti R., Cuddeford T., Houck J., Matheson J. W., McDonough C. M., Paulseth S. Wukich D. K. & Carcia C. R. (2018). Achilles Pain, Stiffness, and Muscle Power Deficits: Midportion Achilles Tendinopathy Revision 2018. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 48(5), 2-11.
- Maxwell N. J., Ryan M. B., Taunton J. E., Gillies J. H., & Wong A. D. (2007). Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. *American Journal of Roentgenology*, 189(4), W215–W220.
- Meadows M. C., Levy D. M., Ferry C. M., Gardner T. R., Teratani T., Ahmad C.S. (2017) Effects of Platelet-Rich Plasma and Indomethacin on Biomechanics of Rotator Cuff Repair. *American Journal of Orthopedic (Belle Mead NJ)*, 46(5), E336-E343.
- Medina D. (2012). Guía de práctica clínica de las tendinopatías: diagnóstico. *Apunts Sports Medicine*, 47(176), 143-168.
- Millar N. L., Hueber A. J., Reilly J. H., Xu Y., Fazzi U. G., Murrell G. A., & McInnes I. B. (2010). Inflammation is present in early human tendinopathy. *The American journal of Sports Medicine*, 38(10), 2085-2091.
- Naranjo T. A., Noguera-Salva F. & Guerrero F. F. (2009). La matriz extracelular: morfología, función y biotensegridad (parte I). *Revista Española de Patología*, 42(4) 249–261.
- Nguyen Q. T., Norelli J. B., Graver A., Ekstein C., Schwartz J., Chowdhury F., Drakos M. C., Grande D. A., & Chahine N. O. (2017). Therapeutic Effects of Doxycycline on the Quality of Repaired and Unrepaired Achilles Tendons. *The American Journal of Sports Medicine*, 45(12), 2872-2881.
- O'Brien M. (1992). Functional anatomy and physiology of tendons. *Clinics in Sports Medicine*, 11(3), 505-520.
- Pereira H., Sousa D. A, Cunha A., Andrade R., Espregueira-Mendes J., Oliveira J. M., & Reis R. L. (2018). Hyaluronic Acid. *Hyaluronic Acid. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1059, 137–153.

- Pingel J., Wienecke J., Kongsgaard M., H. Behzad H., T. Abraham T., Langberg H. & Scott A. (2013). Increased mast cell numbers in a calcaneal tendon overuse model. *Scandinavian Journal in Medicine Science Sports*, 23(6): e353-e360.
- Pruna R., Medina D., Rodas Font G., & Artells R. (2013). Tendinopatía rotuliana. Modelo de actuación terapéutico en el deporte. *Medicina Clínica*, 141(3), 119-124.
- Purcel G. (2016). Collagen-based nanobiomaterials: challenges in soft tissue engineering. En: *Nanobiomaterials in soft tissue engineering: applications of Nanobiomaterials*. Editor: Alexandru Mihai Grumezescu, Editorial, William Andrew, Norwich, 173–200.
- Rees J. D., Wilson A. M. & Wolman R. L. (2006). Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford, England)*, 45(5), 508–521.
- Rodríguez E. Y. (2007). Ética de la investigación en modelos animales de enfermedades Humanas. *Acta Bioethica*, 13(1), 25-40.
- Rosenbaum A. J., Wicker J. F., Dines J. S., Bonasser L., Razzano P., Dines D. M., & Grande D. A. (2010). Histologic stages of healing correlate with restoration of tensile strength in a model of experimental tendon repair. *Journal of Hospital for Special Surgery*, 6(2), 164-170.
- Scott A., Cook J. L., Hart D. A., Walker D. C., Duronio V., & Khan K. M. (2007). Tenocyte responses to mechanical loading in vivo: a role for local insulin-like growth factor 1 signaling in early tendinosis in rats. *Arthritis & Rheumatism*, 56(3), 871-881.
- Scott A., Huisman E., & Khan K. (2011). Conservative treatment of chronic Achilles tendinopathy. *Canadian Medical Association Journal*, 183(10), 1159–1165.
- Screen H. R., Berk D. E., Kadler K. E., Ramirez F. & Young M. F. (2015). Tendon functional extracellular matrix. *Journal of Orthopaedic Research*, 33(6), 793–799.
- Selle H. K., Bar-On B., Marom G. & Wagner H. D. (2015). Gelatin yarns inspired by tendons structural and mechanical perspectives. *Materials Science Engineering*. 47, 1-7.
- Silver, F. H., Freeman, J. W. & Sehra, G. P. (2003). Collagen self-assembly and the development of tendon mechanical properties. *Journal of Biomechanics*, 36(10), 1529–1553.
- Soslowsky L. J., Carpenter J. E., De Bano C. M., Banerji I. & Moalli M. R. (1996). Development and use of an animal model for investigations on rotator cuff disease. *Journal Shoulder Elbow Surgery*, 5(5), 383-392.
- Soslowsky L. J., Thomopoulos S., Tun S., Flanagan C. L., Keefer C. C., Mastaw J. & Carpenter J. E. (2000). Neer Award 1999. Overuse activity injures the supraspinatus tendon in an animal model: a histologic and biomechanical study. *Journal Shoulder Elbow Surgery*, 9(2), 79-84.
- Sullo A., Maffulli N., Capasso G. & Testa V. (2001). The effects of prolonged peritendinous administration of PGE1 to the rat Achilles tendon: a possible animal model of chronic Achilles tendinopathy. *Journal Orthopaedic Science*, 6(4), 349-57.
- Tang J. B., Wu Y. F., Cao Y., Chen C. H., Zhou Y. L., Avanesian B., Shimada M., Wang X. T. & Liu P. Y. (2016). Basic FGF or VEGF gene therapy corrects insufficiency in the intrinsic healing capacity of tendons. *Scientific Reports*, 6, 1–12.
- Tatari H., Koşay C., Baran O., Özcan O., Özer E. & Ulukuş C. (2001). Effect of heparin on tendon degeneration: an experimental study on rats. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 9, 247–253.
- Thorpe C. T., Birch H. L., Clegg P. D., & Screen H. R. (2013). The role of the non-collagenous matrix in tendon function. *International Journal of Experimental Pathology*, 94(4), 248–259.

- Tian F., Ji X. L., Xiao W. A., Wang B. & Wang F. (2015). CXCL13 promotes the effect of bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) on tendon-bone healing in rats and in C3HIOT1/2 cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(2), 3178–3187.
- Torres J.S.S., Cerón L.F.Z, López J.A.V, Amézquita C.A.N, Sánchez L.P.M, Bernal S.I.F. (2015). La matriz extracelular: un ecosistema influyente en la forma y comportamiento de las células. *Morfología*, 7(1), 12-35.
- Weng C. J., Lee D., Ho J. & Liu S.J. (2020). Doxycycline-Embedded Nanofibrous Membranes Help Promote Healing of Tendon Rupture. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 125-136.
- Yao D., Liu H. & Fan Y. (2016). Silk scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *Experimental Biology and Medicine*, 241(3), 238–245.
- Yelland M. J., Sweeting K. R, Lyftogt J. A., Ng S.K, Scuffham P. A. & Evans K. A. (2011). Prolotherapy injections and eccentric loading excercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial. *British Journal of Sports Medicine*, 45(5), 421-428.