

## SPECIAL COMMUNICATION

### Current status of pharmacological invasive treatments in Achilles tendinopathy.

### Estado Actual de los Tratamientos Farmacológicos Invasivos en Tendinopatía Aquilea

Pedro Javier Martín Llantino<sup>1</sup>, César Calvo Lobo<sup>2</sup>, Irene Sanz Corbalan<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Faculty of Health, Exercise and Sport, European University of Madrid. Villaviciosa de Odón, Madrid, España.

<sup>2</sup> Nursing and Physical Therapy Department, Faculty of Health Sciences, Universidad de León, Ponferrada, León, Spain.

<sup>3</sup> Diabetic Foot Unit, University Podiatric Clinic, Edificio Facultad de Medicina, Complutense University of Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, Spain.

\* Correspondence: Pedro Javier Martín Llantino. Faculty of Health, Exercise and Sport, European University of Madrid Villaviciosa de Odón, Madrid, España.

## Abstract

**Objectives:** The objective is to provide quality evidence on pharmacological invasive treatments in Achilles tendinopathy.

**Methods:** A search was made in PubMed that included works from 1984 to January 30, 2018. Terms like "Achilles tendinopathy and treatment". "Corticosteroids" "Heparin". Stem cell" "Platelet Rich Plasma" were used.

**Results:** Articles about Achilles tendon were obtained with this treatments: corticosteroids, heparin, prolotherapy, sclerosing substance, autologous blood transfusions, stem cells, platelet rich plasma and hyaluronic acid.

**Conclusions:** The invasive treatments evaluated may be an option for Achilles tendinopathy. However, we must be careful with certain adverse effects derived from its use.

**Key Words:** Achilles tendinopathy and treatment, Corticosteroids, Heparin, Prolotherapy, Sclerosing substance, Autologous blood transfusions, Stem cell Platelet Rich Plasma, Hyaluronic acid.

## Resumen

**Objetivos:** El objetivo es aportar evidencia científica sobre tratamientos invasivos farmacológicos para la tendinopatía Aquilea.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda en PubMed que abarcó trabajos desde 1984 hasta el 30 de enero de 2018 usando términos como: "Achilles tendinopathy and treatment". "Corticosteroids" "Heparin". Stem cell" "Platelet Rich Plasma"

**Resultados:** Se obtuvieron artículos sobre el tratamiento del tendón de Aquiles con corticoides, heparina, proloterapia, sustancias esclerosantes, transfusiones de sangre autóloga, células madre, plasma enriquecido en plaquetas y ácido hialurónico.

**Conclusiones:** Los tratamientos invasivos evaluados pueden ser una opción de para la tendinopatía aquilea. No obstante hay que ser cauteloso con ciertos efectos adversos derivados de su uso.

**Palabras Clave:** Tendinopatía de Aquiles, Corticoides, Heparina, Proloterapia, Sustancias esclerosantes, Transfusiones de sangre autóloga, Células madre, Plasma enriquecido en plaquetas, Ácido hialurónico.

Received: 06 June 2018; Acept: 31 July 2018.

## Conflictos de Interés

Ninguno Declarado.

## Fuentes de Financiación

Ninguna Declarada

## Introducción

La tendinopatía aquilea representa del 30% al 50% de todas las relacionadas con el deporte (1-2). Se estima que un 30%, de las personas afectadas son físicamente inactivas o sedentarias (3-4). Se hace necesario encontrar tratamientos con la mejor evidencia. El objetivo de este artículo es aportar evidencia científica los tratamientos farmacológicos invasivos disponibles para tendinopatía aquilea.

## Material y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed que abarcó trabajos publicados desde 1984 hasta el 30 de enero de 2018 Se usaron los siguientes términos:

“Achilles tendinopathy and treatment” obteniendo 1227 resultados. “Achilles tendinopathy and corticosteroids” obteniendo 74 resultados. “Corticosteroids” obteniendo 275080 resultados. “Achilles tendinopathy and heparin” obteniendo 5 resultados. “Heparin” obteniendo 74734 resultados. “Achilles tendinopathy and prolotherapy” obteniendo 11 resultados. “Prolotherapy” Obteniendo 171 resultados. “Achilles tendinopathy and sclerosing substance” obteniendo 11 resultados. “Sclerosing substance” obteniendo 82 resultados “Achilles tendinopathy and autologous blood transfusions” obteniendo 11 resultados. “Autologous blood transfusions” Obteniendo 9094 resultados. “Achilles tendinopathy and stem cells” obteniendo 24 resultados. “Stem cell” obteniendo 360281 resultados. “Achilles tendinopathy and platelet rich plasma” obteniendo 78 resultados. “Platelet Rich Plasma” obteniendo 9093 resultados. “Achilles tendinopathy and hyaluronic acid” obteniendo 24 resultados. “Hyaluronic acid” obteniendo 22090 resultados.

## Resultados

Se encontró bibliografía sobre la efectividad de diferentes tratamientos farmacológicos invasivos como es el uso de:

- Corticoides: parece que las inyecciones locales de corticoides serían útiles para tratar lesiones tendinosas crónicas o sub agudas que no responden a tratamientos conservadores convencionales (5). En una revisión se observó que usar inyecciones de corticoides sería útil para tratar tendinopatías a corto plazo. Se remarcarían posibles riesgos como la atrofia (6).

Parece que usar corticoides intrabursales y peritendinosos en patología aquilea consigue reducir el dolor (7). Además, la inyección peritendinosa no aumentaría el ratio de roturas del Aquiles. Se valoró la eficacia de combinar ejercicio excéntrico con corticoides en pacientes con tendinopatía aquilea descubriendo que sería recomendable su uso en pacientes sin éxito terapéutico sólo con ejercicio (8).

Posibles efectos adversos: En una revisión de 1992 se informa que los corticoides intratendinosos sobre modelo animal producen necrosis del colágeno seguida de disminución de fuerza tensil. Aunque reconocen que otros estudios decían que las inyecciones peritendinosas no eran capaces de producir efectos deletéreos directos en tendón (9).

- Heparina: Puede ser útil en las patologías tendinosas agudas (10). Reduciría adherencias y trasudados de fibrina (11). Se ha usado para crepitaciones en tendinopatías (12-13). En un modelo en conejo de tendinopatía aquilea crónica mejora la celularidad y disminuye la neovascularización (14).

En una revisión se encontró una débil evidencia que la heparina no supone una mejora en el tratamiento de la tendinopatía (15). Larsen et al. (16) no encuentran cambios entre pacientes de peritendinitis calcánea tratados con heparina y grupo placebo. En ratas su efecto sería degenerativo (10). Además, existiría riesgo de hemorragias (17).

- Proloterapia: Sería un tratamiento eficaz y seguro para tratar la tendinopatía aquilea (18).

- Dextrosa hiperosmolar: Provocaría una respuesta proliferativa por la mayor osmolaridad con respecto al tejido (19). Provocando un proceso inflamatorio que facilita la proliferación de factores de crecimiento, fibroblastos y matriz extracelular (20). Parece que esta terapia tiene éxito en tendinopatía aquilea entre otras (20). Un estudio ecoguiado realizado entre pacientes con tendinosis crónica del tendón de Aquiles consiguió buenos resultados en dolor en reposo y en actividad. La calidad metodológica fue escasa al carecer de grupo control (21). Se han referido datos similares tanto a corto como a largo plazo. A nivel ecográfico se observa una reducción del tamaño, hipoecogeneidad y neovascularización. Este estudio carece de buena metodología, grupo control y aleatorización (20).

- Combinación de sustancias: El uso de una mezcla de glucosa, ropivacaina y lidocaína tendría mejores resultados que un protocolo de ejercicios excéntricos a corto plazo para la tendinopatía aquilea (22).

El uso de inyecciones dextrosa hiperosmolar junto con macaine, junto con inmovilización entre 4 y 6 semanas seguido de 6 a 8 semanas de rehabilitación parece mejorar los resultados del cuestionario VISA-A con respecto al inicio a los 3 meses en 30,5 puntos de media.

Además, se encuentra una reducción significativa en la ecogeneidad y se detectan un 27% menos de desgarrones (23).

- Sustancias esclerosantes: El polidocanol se mostró efectivo al reducir dolor tendinoso, posiblemente por reducir la neovascularización e inervación sensitiva (11, 24). El tratamiento con escleroterapia se consideraría útil y seguro para el tratamiento del Aquiles (18).

- Transfusiones de sangre autóloga: En un estudio a doble ciego (25) de 53 adultos se aplicó dos inyecciones. Al grupo control, no se inyectó ningún tipo de sustancia. Al grupo experimental, se inyectó transfusiones autólogas de sangre. Ambos grupos siguieron idéntico protocolo de entrenamiento excéntrico de 12 semanas de musculatura flexora plantar de tobillo. Los resultados al evaluar sus puntuaciones en el cuestionario VISA-A no demuestran beneficio extra del grupo experimental sobre control.

Se encuentran una mejora a corto plazo en pacientes inyectados con su propia sangre junto con un protocolo de ejercicio excéntrico, con respecto a aquellos que solo realizaron el protocolo excéntrico (26).

En pacientes con tendinopatía aquilea tras aplicar la infiltración autóloga de factores de crecimiento se produce una disminución del dolor, de irregularidades observadas con ecografía y mejora en el cuestionario VISA-A después de 24 semanas (27).

- Células madre: Se encuentran buenos resultados al usar células madres mesenquimales en modelos de tendinopatías agudas en animales, caballos (28-29), ratas (30) y ganado ovino (31). Esta técnica es capaz de promover la cicatrización del tendón (11, 32).

Se han reportado efectos adversos. Por ejemplo, un caso de osteomielitis en una mujer. Tras tratarse con resección de hueso y tendón afectados consiguió resultados de total normalidad después de 2 años (33).

- Plasma enriquecido en plaquetas (PRP):

El PRP se muestra seguro y útil a largo plazo para tratar casos de tendinosis aquilea crónica y recalcitrante (34).

32 pacientes con tendinitis aquilea fueron tratados con PRP. Tras 1 mes, 22 pacientes referían completa cura. Tras 2 meses, 28 pacientes refirieron completa cura. Se observó una favorable evolución de la estructura ecográfica tendinosa y reducción de la hiperemia tras 3 meses. Solo 4 pacientes no encontraron mejora clínica requiriendo operación (35).

27 pacientes de tendinopatía aquilea crónica recibieron tratamiento de PRP durante 4 años obteniendo buenos resultados. Tuvieron mejoras clínicas estables y mantenidas a medio y largo plazo. Aquellos pacientes con una larga historia sintomatológica y receptores de tratamientos sintomáticos previos, las mejoras clínicas se enlentecieron (36-37).

Comparando inyecciones de PRP con la aplicación dentro de la grasa intratendinosa de fracción vascular estromática (SFV) ambas resultaron viables y seguras para tratar la tendinopatía aquilea recalcitrante. Se muestra más rápida la SVF en evaluación ecográficamente durante 6 meses (38).

No se han encontrado diferencias clínicas significativas tras inyectar leucocitos con PRP contra placebo en pacientes con tendinosis aquilea (39). Además, parece que en sujetos mayores de 60 años los resultados de PRP serían más pobres que entre sujetos más jóvenes (40).

El plasma enriquecido en factores de crecimiento parece una opción a considerar para recuperar lesiones de Aquiles. La aplicación de este método incrementaría la fuerza de reparación tras 8 semanas comparado con placebo. El ratio de tensión aumentaría progresivamente entre las semanas 2 y 8 (41).

En cambio, se plantea que el uso de PRP no mejoraría el resultado del cuestionario VISA-A tras 3 meses en pacientes con tendinopatía aquilea crónica contra placebo. Si incrementaría el grosor del tendón en sujetos infiltrados con PRP (42).

- Ácido hialurónico: Se han encontrado resultados prometedores al aplicar ácido hialurónico en tendinopatías tras revisar diferentes estudios (43). Mostraron efectos positivos anti inflamatorios, aumento de proliferación celular, depósitos de colágeno y acción de lubricante de superficies tendinosas. Casi ningún estudio se aplicó en tendón degenerado, si cerca, o en un espacio articular próximo. Las modificaciones del líquido sinovial podrían ejercer un efecto positivo en el tendón.

La aplicación de inyecciones de ácido hialurónico contra ondas de choque para tratar la tendinopatía de Aquiles encuentra mejores resultados en el tratamiento de la tendinopatía del tendón de Aquiles (44).

## Conclusiones

Inyectar corticoides es útil para tratar tendinopatías a corto plazo. Aunque existen posibles riesgos como la atrofia (6).

En el uso de heparina parece haber discrepancias (10). Además, existiría riesgo de hemorragia (17). El uso de dextrosa hiperosmolar como método de Proloterapia sería efectivo (20) aunque los estudios son de poca calidad (21).

La escleroterapia se considera útil y segura para tratar la tendinopatía Aquilea (18).

Las transfusiones de sangre autóloga sería útil en tendinopatía aquilea (25-27).

Usar células madre sería útil en tendinopatía aquilea en animales (11, 28-32) pero se han reportado algunos efectos adversos (33).

La aplicación de PRP se muestra segura y útil a largo plazo para tratar casos de tendinosis aquilea crónica y recalcitrante (34-38). Aunque los mayores de 60 parecen beneficiarse menos de estos tratamientos (40).

El ácido hialurónico parece prometedor en la tendinopatía aquilea (43).

## References

1. Kvist M. Achilles tendon injuries in athletes. *Sports Medicine* 1994;18(3):173-201.
2. Järvinen TA, Kannus P, Maffulli N, Khan KM. Achilles tendon disorders: etiology and epidemiology. *Foot Ankle Clin* 2005;10(2):255-266.
3. Rolf C, Movin T. Etiology, histopathology, and outcome of surgery in achillodynia. *Foot Ankle Int* 1997 Sep;18(9):565-569.
4. Ames PRJ, Longo UG, Denaro V, Maffulli N. Achilles tendon problems: not just an orthopaedic issue. *Disabil Rehabil* 2008;30(20-22):1646-1650.
5. Paavola M, Kannus P, Järvinen TA, Järvinen TL, Józsa L, Järvinen M. Treatment of tendon disorders. *Foot Ankle Clin* 2002;7(3):501-513.
6. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *The Lancet* 2010;376(9754):1751-1767.
7. Read MT. Safe relief of rest pain that eases with activity in achillodynia by intrabursal or peritendinous steroid injection: the rupture rate was not increased by these steroid injections. *Br J Sports Med* 1999 Apr;33(2):134-135.
8. Wetke E, Johannsen F, Langberg H. Achilles tendinopathy: A prospective study on the effect of active rehabilitation and steroid injections in a clinical setting. *Scand J Med Sci Sports* 2014.
9. Mahler F, Fritschy D. Partial and complete ruptures of the Achilles tendon and local corticosteroid injections. *Br J Sports Med* 1992 Mar;26(1):7-14.
10. Tatari H, Koşay C, Baran Ö, Özcan Ö, Özer E, Ulukuş Ç. Effect of heparin on tendon degeneration: an experimental study on rats. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2001;9(4):247-253.
11. Rees JD, Wilson AM, Wolman RL. Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006 May;45(5):508-521.
12. Kvist H. Heparin therapy of peritendinitis crepitans. *Duodecim; lääketieteellinen aikakauskirja* 1957;73(7-8):408.
13. Kvist H. Peritendinitis Crepitans Achillei. *Duodecim* 1964; 80:128-131.
14. Williams I, Nicholls J, Goodship A, Silver I. Experimental treatment of tendon injury with heparin. *Br J Plast Surg* 1986;39(3):367-372.
15. MCLAuchlan G, Handoll Helen HG. Interventions for treating acute and chronic Achilles tendinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;8.
16. Larsen A, Egkjord M, Jelsdorff H. Low-dose heparin in the treatment of calcaneal peritendinitis. *Scand J Rheumatol* 1986;16(1):47-51.
17. Rydholm U, Rooser B, Lidgren L. Risk for severe hemorrhagic complication in heparin treatment of peritendinitis. *Lakartidningen* 1985 Nov 13;82(46):4008.
18. Morath O, Kubosch EJ, Taeymans J, Zwingmann J, Konstantinidis L, Südkamp NP, et al. The effect of sclerotherapy and prolotherapy on chronic painful Achilles tendinopathy—a systematic review including meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2017.
19. Ryan MB, Wong AD, Gillies JH, Wong J, Taunton JE. Sonographically guided intratendinous injections of hyperosmolar dextrose/lidocaine: a pilot study for the treatment of chronic plantar fasciitis. *Br J Sports Med* 2009 Apr;43(4):303-306.
20. Ryan M, Wong A, Taunton J. Favorable outcomes after sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose for chronic insertional and midportion achilles tendinosis. *Am J Roentgenol* 2010;194(4):1047-1053.
21. Maxwell NJ, Ryan MB, Taunton JE, Gillies JH, Wong AD. Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. *Am J Roentgenol* 2007;189(4): W215-W220.
22. Yelland MJ, Sweeting KR, Lyftogt JA, Ng SK, Scuffham PA, Evans KA. Prolotherapy injections and eccentric loading exercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial. *Br J Sports Med* 2011 Apr;45(5):421-428.
23. Chan O, Havard B, Morton S, Pritchard M, Maffulli N, Crisp T, et al. Outcomes of prolotherapy for intra-tendinous Achilles tears: A case series. *Muscles, ligaments and tendons journal* 2017;7(1):78.
24. Hoksrud A, Ohberg L, Alfredson H, Bahr R. Ultrasound-guided sclerosis of neovessels in painful chronic patellar tendinopathy: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2006 Nov;34(11):1738-1746.
25. Bell KJ, Fulcher ML, Rowlands DS, Kerse N. Impact of autologous blood injections in treatment of mid-portion Achilles tendinopathy: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013 Apr 18; 346: f2310.
26. Pearson J, Rowlands D, Highet R. Autologous blood injection to treat achilles tendinopathy? A randomized controlled trial. *J Sport Rehab* 2012;21(3):218.
27. Crescibene A, Napolitano M, Sbrano R, Costabile E, Almolla H. Infiltration of Autologous Growth Factors in Chronic Tendinopathies. *Journal of blood transfusion* 2015;2015.
28. Muttini A, Russo V, Rossi E, Mattioli M, Barboni B, Tosi U, et al. Pilot experimental study on amniotic epithelial mesenchymal cell transplantation in natural occurring tendinopathy in horses. *Ultrasonographic and histological comparison. Muscles, ligaments and tendons journal* 2015;5(1):5.
29. Kang J, Park S, Seo M, Kim H, Chae J, Kang K. Characterization and clinical application of mesenchymal stem cells from equine umbilical cord blood. *Journal of veterinary science* 2013;14(3):367-371.
30. Machova Urdzikova L, Sedlacek R, Suchy T, Amemori T, Ruzicka J, Lesny P, et al. Human multipotent mesenchymal stem cells improve healing after collagenase tendon injury in the rat. *Biomed Eng Online* 2014 Apr 9; 13:42-925X-13-42.



31. Barboni B, Russo V, Gatta V, Bernabò N, Berardinelli P, Mauro A, et al. Therapeutic potential of hAECs for early Achilles tendon defect repair through regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2017.
32. Smith RK, Webbon PM. Harnessing the stem cell for the treatment of tendon injuries: heralding a new dawn? *Br J Sports Med* 2005 Sep;39(9):582-584.
33. Kim Y, Ahn JH, Kim M. Infectious Achilles Tendinitis After Local Injection of Human Placental Extracts: A Case Report. *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 2015;54(6):1193-1196.
34. Guelfi M, Pantalone A, Vanni D, Abate M, Guelfi MG, Salini V. Long-term beneficial effects of platelet-rich plasma for non-insertional Achilles tendinopathy. *Foot and Ankle Surgery* 2014.
35. Silvestre A, Peuchant A, Bausset O, Magalon J, Magalon G, Serratrice N. Achilles tendinopathy recovery after a single autologous PRP injection monitored by ultrasound. *Journal de Traumatologie du Sport* 2014;31(2):94-100.
36. Filardo G, Kon E, Di Matteo B, Di Martino A, Tesei G, Pelotti P, et al. Platelet-rich plasma injections for the treatment of refractory Achilles tendinopathy: results at 4 years. *Blood Transfus* 2014 Oct;12(4):533-540.
37. Murawski CD, Smyth NA, Newman H, Kennedy JG. A single platelet-rich plasma injection for chronic midsubstance achilles tendinopathy: a retrospective preliminary analysis. *Foot Ankle Spec* 2014 Oct;7(5):372-376.
38. Usuelli FG, Grassi M, Maccario C, Lanfranchi L, Montrasio UA, de Girolamo L. Intratendinous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) injection provides a safe, efficacious treatment for Achilles tendinopathy: results of a randomized controlled clinical trial at a 6-month follow-up. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2017:1-11.
39. De Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(2):144-149.
40. Salini V, Vanni D, Pantalone A, Abate M. Platelet Rich Plasma Therapy in Non-insertional Achilles Tendinopathy: The Efficacy is Reduced in 60-years Old People Compared to Young and Middle-Age Individuals. *Front Aging Neurosci* 2015 Dec 10; 7:228.
41. López-Nájera D, Rubio-Zaragoza M, Sopena-Juncosa JJ, Alentorn-Geli E, Cugat-Bertomeu R, Fernández-Sarmiento JA, et al. Effects of plasma rich in growth factors (PRGF) on biomechanical properties of Achilles tendon repair. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2015:1-8.
42. Krogh TP, Ellingsen T, Christensen R, Jensen P, Fredberg U. Ultrasound-guided injection therapy of Achilles tendinopathy with platelet-rich plasma or saline: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med* 2016;44(8):1990-1997.
43. Abate M, Schiavone C, Salini V. The use of hyaluronic acid after tendon surgery and in tendinopathies. *Biomed Res Int* 2014; 2014:783632.
44. Lynen N, De Vroey T, Spiegel I, Van Ongeval F, Hendrickx N, Stassijns G. Comparison of Peritendinous Hyaluronan Injections Versus Extracorporeal Shock Wave Therapy in the Treatment of Painful Achilles' Tendinopathy: A Randomized Clinical Efficacy and Safety Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2017;98(1):64-71.