Revisión

Inyecciones de colágeno para enfermedades del manguito rotador: una revisión sistemática

Rocco Aicale 1,*, Eugenio Savarese 1, Rosita Mottola 2, Bruno Corrado 2, Felice Sirico 2, Raffaello Pellegrino 3, Danilo Donati 4,5, Roberto Tedeschi 6, Luca Ruosi 7 y Domiziano Tarantino 8

1 Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatológica, Casa di Cura di Bernardini, 74121 Taranto, Italia; eugenio.savarese@gmail.com

2 Departamento de Salud Pública, Universidad de Nápoles Federico II, 80131 Nápoles, Italia; rosi.mottola@studenti.unina.it (R.M.); bruno.corrado@unina.it (B.C.); felice.sirico2@unina.it (F.S.)

3 Departamento de Medicina y Cirugía, Universidad LUM, 70010 Casamassima, Italia; r.pellegrino@lum.it

4 Unidad de Fisioterapia y Rehabilitación, Policlinico di Modena, 41125 Modena, Italia; danilo.donati@unimore.it

5 Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Experimental, Universidad de Modena y Reggio Emilia, 41125 Modena, Italia

6 Departamento de Ciencias Biomédicas y Neuromotoras, Alma Mater Studiorum, Universidad de Bolonia, 40126 Bolonia, Italia; roberto.tedeschi2@unibo.it

7 Humanitas Research Hospital Department of Biomedical Sciences, 20090 Milán, Italia; luca.ruosi@humanitas.it

8 Departamento de Rehabilitación Ortopédica, Hospital Campolongo, 84025 Marina di Eboli, Italia; drdomizianotarantino@gmail.com

* Correspondencia: aicale17@gmail.com

Recibido: 2 de diciembre de 2024; Revisado: 17 de enero de 2025; Aceptado: 26 de enero de 2025; Publicado: 28 de enero de 2025

Resumen: Antecedentes: Por su anatomía y función, el manguito rotador (MR) es vulnerable a una morbilidad considerable. La prevalencia de las enfermedades del manguito rotador (EMR) en la población general es de 5-39%, y supera el 30% en pacientes mayores de 60 años. El objetivo de esta revisión sistemática fue investigar los efectos del uso de inyecciones de colágeno en el tratamiento de las EMR. Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos científicas electrónicas, como PubMed, Scopus y Web of Science, hasta noviembre de 2024, siguiendo las directrices PRISMA. Dos autores independientes realizaron la búsqueda y evaluaron los artículos. La confiabilidad entre evaluadores para la valoración de la calidad se midió mediante el coeficiente kappa de Cohen, y se aplicó la Puntuación de Metodología de Coleman modificada (CMS) para evaluar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Resultados: Se incluyeron ocho artículos; la calidad global de los estudios incluidos fue evaluada como regular. A pesar del uso de distintos tipos de colágeno, diferentes protocolos de inyección y varias escalas de evaluación, todos los estudios incluidos mostraron mejoras clínicamente relevantes. Sin embargo, debido al alto grado de heterogeneidad, no es posible concluir qué tipo de colágeno ni qué protocolo de inyección sería superior para el tratamiento de las EMR. Discusión: La administración de colágeno para EMR parece eficaz para reducir el dolor y mejorar la función, además de favorecer la estructura tendinosa, especialmente en desgarros parciales y tendinopatía del MR. Se requieren estudios prospectivos de alta calidad y con seguimiento a largo plazo para validar los hallazgos de esta revisión sistemática.

Palabras clave: manguito rotador; tendinopatía del manguito rotador; tendinopatía del supraespinoso; desgarro de espesor parcial del manguito rotador; colágeno; inyecciones de colágeno

1. Introducción

El manguito rotador (MR) está formado por los tendones subescapular, supraespinoso e infraespinoso, y por el músculo redondo menor. Su función es estabilizar dinámicamente la articulación glenohumeral, evitar la migración de la cabeza humeral y contribuir a la abducción del hombro y a las rotaciones interna y externa [1]. Por su anatomía y función, el MR es especialmente susceptible a morbilidad significativa, a menudo como resultado de una combinación de factores extrínsecos -por ejemplo, variaciones anatómicas como la morfología acromial, el os acromiale y los espolones acromiales, que contribuyen al pinzamiento óseo o a la presión directa sobre los tejidos blandos circundantes- e intrínsecos, originados en el propio tendón, como sobrecarga tensil, envejecimiento, compromiso del aporte microvascular, traumatismo o cambios degenerativos [2,3].

Las enfermedades del manguito rotador (EMR) constituyen la tercera patología musculoesquelética más frecuente, después del dolor lumbar y el dolor de rodilla. Su prevalencia en la población general varía entre 5% y 39%, y aumenta con la edad, superando el 30% en personas mayores de 60 años. La mayoría de los casos corresponde a tendinopatía del MR (RCTP) o a desgarros de espesor parcial y completo del manguito rotador (PTRCTs o FTRCTs) [4-7].

Los PTRCTs pueden clasificarse en desgarros bursales, intratendinosos y articulares. Son más frecuentes y dolorosos que los FTRCTs, con una prevalencia de 13% a 32% en la población adulta [8-10]. Diversos estudios han demostrado que hasta el 80% de los PTRCTs progresa a FTRCTs pese al tratamiento conservador [11].

La elección del tratamiento para las EMR sigue siendo objeto de debate y depende de múltiples factores, como el grado y tamaño del desgarro, los síntomas y necesidades del paciente, y la pérdida funcional [12,13]. La reparación artroscópica del manguito es el tratamiento quirúrgico más frecuente y aceptado, con resultados satisfactorios demostrados [14,15]. Sin embargo, los re-desgarros posoperatorios representan una complicación relevante, con una incidencia entre 34,2% y 40% [16], y pueden afectar seriamente el proceso de rehabilitación y la calidad de vida del paciente [17,18]. Debido a los riesgos asociados a la cirugía, como disminución de la fuerza de los tendones del MR, y al riesgo significativo de recurrencia, el tratamiento conservador suele ser la primera opción, especialmente en adultos mayores [19,20].

Las alternativas conservadoras incluyen farmacoterapia, como antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos, fisioterapia [25-27], ejercicio terapéutico [28-30] e inyecciones de diversos agentes, como corticosteroides (CS), plasma rico en plaquetas (PRP), ácido hialurónico (HA) y colágeno [31-35].

Las inyecciones de CS proporcionan alivio transitorio del dolor; sin embargo, no modifican la historia natural de la enfermedad, y evidencia reciente sugiere un posible papel en la aceleración del proceso degenerativo tendinoso [36]. El PRP alivia síntomas y enlentece la degeneración tendinosa mejor que la administración de CS y la proloterapia [37-40]. El HA posee propiedades antiinflamatorias y antiadhesivas [41], y participa en la promoción de la diferenciación y crecimiento celular, mejora la expresión de colágeno tipo I en células derivadas de tendón y apoya la cicatrización tendón-hueso [42-46]. El uso de colágeno inyectable en el propio tendón o en la bursa subacromial muestra un efecto positivo al reducir el proceso degenerativo del colágeno [47-49].

En tejidos fibrosos como tendones, ligamentos y piel pueden encontrarse varios tipos de colágeno (I, II, III y V). El colágeno tipo I, componente principal de la matriz extracelular (MEC) de los tendones, influye directamente en sus propiedades estructurales y mecánicas [21]. En la MEC del manguito rotador, el colágeno tipo I representa más del 95% del colágeno total, mientras que el 5% restante corresponde a colágenos tipo III y V [50,51].

El atelocolágeno, un colágeno soluble tipo I, es el colágeno inyectable más utilizado por su excelente biocompatibilidad, baja inmunogenicidad, vida media prolongada y alta resistencia a la degradación enzimática [52-54]. Se han comunicado ventajas del atelocolágeno altamente purificado en términos de interacciones colágeno-célula y baja frecuencia de efectos adversos, como equimosis, enrojecimiento, hinchazón, sensibilidad o prurito, los cuales son poco probables en pacientes con trastornos musculoesqueléticos, especialmente EMR [47,55].

Las inyecciones de colágeno inducen vías regenerativas al estimular la proliferación y migración de tenocitos, promover la síntesis de colágeno endógeno y favorecer la restauración de fibras de colágeno en tendones dañados [23,36,56,57]. La administración de colágeno en el sitio objetivo activa receptores de integrinas en la membrana de fibroblastos [58], desencadenando una cascada de factores de crecimiento que estimula la síntesis de colágeno

endógeno [59]. Este proceso contribuye a reparar fibras de colágeno dañadas y a promover su alineación adecuada [60-62].

En modelos animales, la administración directa de atelocolágeno en el sitio de un desgarro del MR mejoró la cicatrización y remodelación tendinosa, según análisis inmunohistoquímicos e histopatológicos [47,63]. Una posible explicación es que facilita la recuperación de la continuidad tendinosa en el sitio lesionado, disminuye adherencias peritendinosas y mejora la actividad muscular.

Las inyecciones de colágeno también se han utilizado, con buenos resultados reportados, para el tratamiento de desgarros grandes y masivos del MR mediante parches de colágeno implantados artroscópicamente [47,64], así como para el tratamiento del codo de tenista [65,66] y la fascitis plantar [59,67].

Se ha reportado evidencia de efectos sinérgicos entre colágeno y PRP, lo que sugiere que el PRP puede influir positivamente en la actividad mitogénica celular, aumentar la producción de colágeno y mejorar la relación colágeno I/III [68]. Además, las inyecciones combinadas, como colágeno con PRP o colágeno con HA, podrían promover la regeneración del sitio nativo de inserción, prevenir la formación de tejido cicatricial y aumentar la resistencia biomecánica [9,69-71]. El objetivo de este estudio fue revisar sistemáticamente el uso de inyecciones de colágeno para el tratamiento de EMR en humanos, considerando el creciente interés por el colágeno infiltrativo para trastornos musculoesqueléticos y la necesidad de alternativas conservadoras válidas, seguras y costo-efectivas. Nuestra hipótesis fue que las inyecciones de colágeno permiten obtener mejores resultados clínicos y funcionales en pacientes con RCTP, PTRCTs y FTRCTs. Hasta la fecha, esta es la primera revisión sistemática realizada con directrices PRISMA sobre el uso de inyecciones de colágeno para EMR.

2. Materiales y Métodos

Diseño del estudio. Esta revisión sistemática y sus procedimientos fueron diseñados y realizados de acuerdo con las directrices Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [72-74]. El diagrama de flujo PRISMA se presenta en la Figura 1, y la lista de verificación PRISMA se encuentra en los Materiales Suplementarios [75]. El protocolo de investigación fue registrado en el International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), con el número CRD42023470461.

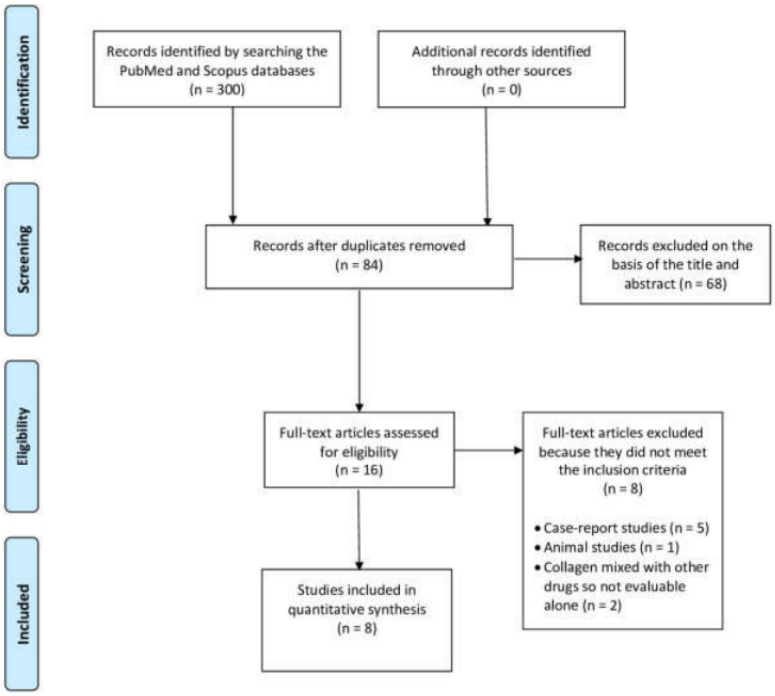


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de inclusión de los estudios.

Criterios de elegibilidad. Esta revisión incluyó ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios prospectivos y series de casos, con un seguimiento mínimo de un mes. También se incluyeron estudios comparativos con otras terapias inyectables, como PRP. Se excluyeron editoriales, notas técnicas, cartas a los autores, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, reportes de casos y estudios en animales o cadáveres que no informaran resultados clínicos del uso de colágeno para EMR.

Fuentes de información. Se identificaron estudios potenciales mediante búsqueda en bases de datos electrónicas, incluidas Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, MEDLINE, PEDro, Web of Science, Scopus, PubMed y CINAHL. La búsqueda se realizó desde el inicio de cada base hasta noviembre de 2024, sin restricciones de idioma. También se revisaron las listas de referencias de los estudios relevantes, sin identificar estudios adicionales.

Estrategia de búsqueda. La estrategia tuvo dos componentes: términos para colágeno y términos para EMR. Para la población se utilizaron palabras clave como “Rotator cuff” [MeSH], rotator cuff disease*, rotator cuff tendinopathy* y rotator cuff tear*. Para la intervención se utilizaron “collagen” [MeSH] y “atelocollagen” [MeSH].

Tipos de participantes. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EMR, definida como RCTP, PTRCTs o FTRCTs.

Tipos de intervenciones. Para ser incluidos, el colágeno debía administrarse al menos a un grupo en los ECA. Los estudios en los que no era posible evaluar los efectos del colágeno por separado -por ejemplo, mezcla de colágeno con otro fármaco comparada con colágeno solo u otro fármaco- no fueron incluidos.

Tipos de controles comparativos. Los grupos de comparación se clasificaron como controles activos o inactivos según el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [76]. Un control inactivo se definió como ausencia de inyección o reparación artroscópica sin inyección de colágeno. Un control activo se definió como el uso de soluciones alternativas de inyección, como PRP [71], o un aloinjerto de matriz dérmica acelular [77].

Medidas de resultado. El resultado primario fue la reducción del dolor, medida mediante escala analógica numérica (NAS, 0-10) o escala analógica visual (VAS, 0-10). Los resultados secundarios incluyeron la puntuación Constant (CoS) y la puntuación American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES), cuando estuvieron disponibles. Otras escalas se evaluaron caso a caso según las utilizadas en los estudios incluidos. Los resultados se evaluaron en la línea basal y

en el seguimiento final de cada estudio.

Selección de estudios y extracción de datos. Dos autores independientes (R.A. y D.T.) realizaron la búsqueda y evaluaron los artículos. Investigadores con experiencia en revisiones sistemáticas (E.S., B.C., F.S. y R.P.) resolvieron los casos de incertidumbre. Inicialmente, los investigadores revisaron los resúmenes, seleccionaron estudios relevantes según criterios de inclusión y exclusión, y compararon sus selecciones. Dos semanas después se reevaluaron los mismos estudios para confirmar la concordancia, sin observar desacuerdos.

Un investigador (R.A.) introdujo los datos extraídos de los artículos a texto completo en tablas estructuradas en una hoja Excel para el análisis descriptivo. Se registraron tamaño muestral, tipo de manejo, tipo de colágeno, tiempo de seguimiento, resultados clínicos y funcionales antes y después del tratamiento, eventos adversos y complicaciones. Un segundo investigador (E.S.) verificó de forma independiente la extracción de los datos primarios. Las dudas e inconsistencias se resolvieron en una nueva revisión conjunta. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El nivel de evidencia se analizó según el Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence [78].

Tabla 1. Resultados y desenlaces principales de cada estudio.

Estudio	N / Seguimiento	Diagnóstico y grupos	Colágeno / intervención	Resultados basales	Seguimiento final	Eventos adversos
Kim et al. (2019) [12]	121 VAS: 3 días, 1 y 2 semanas KSS: 3, 12 y 24 meses	FTRCT Grupo I: reparación artroscópica + inyección de colágeno (n=61) Grupo II: reparación artroscópica sola (n=60)	3 mL de atelocolágeno porcino tipo I al 3%. Inyección única basal tras artroscopia.	G I: VAS 5,3 ± 2,1; KSS 63,0 ± 15,1 G II: VAS 6,3 ± 1,7; KSS 61,5 ± 15,2	G I: VAS 1,2 ± 1,0; KSS 80,1 ± 9,4 G II: VAS 3,2 ± 1,7; KSS 82,3 ± 11,2	Re-desgarros: G I 11,5% (7/61); G II 6,7% (4/60).
Kim et al. (2020) [79]	94 3, 12 y 24 meses	PTRCT G I: 0,5 mL colágeno (n=32) G II: 1 mL colágeno (n=30) G III: sin inyección (n=32)	0,5 o 1 mL de atelocolágeno porcino tipo I al 3%. Inyección única basal.	G I: VAS 4,1; ASES 61,9; CoS 68,1 G II: VAS 3,6; ASES 63,5; CoS 65,8 G III: VAS 3,4; ASES 62,9; CoS 68,4	G I: VAS 2,1 ± 1,2; ASES 82,5 ± 12,3; CoS 89,0 ± 6,9 G II: VAS 1,4 ± 1,1; ASES 79,3 ± 8,3; CoS 82,0 ± 10,1 G III: VAS 3,3 ± 2,5; ASES 65,5 ± 8,5; CoS 62,5 ± 11,5	No reportado.
Chae et al. (2020) [48]	15 2 meses	PTRCT Inyecciones de colágeno	1 mL de atelocolágeno + 1 mL de lidocaína. Inyección única basal.	ASES 57,0; KSS 64,6; CoS 56,4; VAS 4,2; SST 6,6; FVAS 6,3	ASES 60,4; KSS 68,5; CoS 58,9; VAS 3,7; SST 6,9; FVAS 7,1	Dolor postinyección: 57% (8/15).
Corrado et al. (2020) [36]	18 2 semanas, 1 y 3 meses	RCTP Inyecciones de colágeno	2 mL de atelocolágeno porcino tipo I. 4 inyecciones, una por semana durante 4 semanas.	CoS 53,11 ± 12,7 DASH 37,72 ± 19	CoS 75 ± 12,9 DASH 18,67 ± 13	No reportado.
Godek et al. (2022) [71]	82 6 semanas, 3 y 6 meses	PTRCT G I: colágeno + PRP (n=28) G II: colágeno (n=27) G III: PRP (n=27)	2 mL de atelocolágeno porcino tipo I. 3 inyecciones, una por semana durante 3 semanas.	G I: VAS 74%; QuickDASH 37; NRS 5 G II: VAS 68%; QuickDASH 42; NRS 5,5 G III: VAS 71%; QuickDASH 41; NRS 6	G I: VAS 82%; QuickDASH 15; NRS 1,5 G II: VAS 80%; QuickDASH 20; NRS 2 G III: VAS 86%; QuickDASH 20; NRS 1,8	Sin complicaciones.
Aldhafian et al. (2023) [77]	129 3, 6 y 12 meses Seguimiento final: G I 21,6 ± 5,1; G II 20 ± 6,3; G III 18,3 ± 3,2 meses	FTRCT G I: reparación artroscópica sola (n=36) G II: reparación + colágeno (n=44) G III: reparación + matriz dérmica acelular (n=49)	1 mL de atelocolágeno. Inyección única basal tras artroscopia.	G I: VAS 4; ASES 58; CoS 62; KSS 61 G II: VAS 4; ASES 61; CoS 68; KSS 68 G III: VAS 4; ASES 62; CoS 68; KSS 68	G I: VAS 2; ASES 80; CoS 76; KSS 75 G II: VAS 3; ASES 74; CoS 79; KSS 81 G III: VAS 3; ASES 76; CoS 73; KSS 73	Re-desgarros a 12 meses: G I 19,4% (7/36); G II 13,6% (6/44); G III 20,4% (10/49). Sin eventos adversos detectados.
Buda et al. (2023) [49]	71 1 y 6 meses	RCTP G I: SST < 42 (n=23) G II: 43 < SST < 74 (n=28) G III: SST > 75 (n=20)	4 mg/2 mL de colágeno bovino hidrolizado de bajo peso molecular (<3 kDa). 2 inyecciones: basal y entre 9-17 días después.	Población total: VAS reposo 4,25 ± 3,10; VAS movimiento 6,56 ± 1,47; VAS nocturna 5,33 ± 2,98; CoS 63,76 ± 12,50; SST 54,14 ± 20,16. G I: VAS reposo 6,35 ± 2,29; movimiento 7,26 ± 4,09; nocturna 6,56 ± 4,48; CoS 51,52 ± 59,17; SST 30,43 ± 40,58. G II: VAS reposo 4,28 ± 2,07; movimiento 6,57 ± 3,96; nocturna 5,03 ± 3,04. G III: VAS reposo 1,90 ± 0,95; movimiento 5,85 ± 4,30; nocturna 4,55 ± 2,75.	Población total: VAS reposo 0,39 ± 0,77; VAS movimiento 1,87 ± 1,85; VAS nocturna 0,7 ± 1,32; CoS 84,07 ± 11,47; SST 87,15 ± 14,99. G I: VAS reposo 0,86 ± 0,99; movimiento 1,77 ± 1,87; nocturna 0,91 ± 1,27; CoS 75,10 ± 10,06; SST 77,27 ± 16,7. G II: VAS reposo 0,18 ± 0,56; movimiento 1,89 ± 1,82; nocturna 0,59 ± 1,15. G III: VAS reposo 0,15 ± 0,49; movimiento 1,9 ± 1,97; nocturna 0,65 ± 1,63.	Sin complicaciones.
Latini et al. (2024) [80]	21 2 y 12 semanas	RCTP Inyecciones de colágeno	5 mg/1 mL de colágeno bovino hidrolizado. 2 inyecciones: basal y a las 2 semanas.	VAS 63 ± 20,5 SPADI 80,6 ± 21,5	VAS 37 ± 23,3 SPADI 50,3 ± 23,5	1 progresión a FTRCT.

RCTP = tendinopatía del manguito rotador; PTRCT = desgarro de espesor parcial del manguito rotador; FTRCT = desgarro de espesor completo del manguito rotador; CoS = Constant score; ASES = American Shoulder and Elbow Surgeons score; VAS = escala analógica visual; KSS = Korean Shoulder Scoring System; SST = Simple Shoulder Test; FVAS = función-VAS; PVAS = dolor-VAS; NRS = escala numérica; DASH = Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand; SPADI = Shoulder Pain and Disability Index.

Evaluación de la calidad. La Puntuación de Metodología de Coleman modificada (MCMS) se utilizó para evaluar la calidad de los artículos incluidos en esta revisión sistemática basada en PRISMA [81]. El MCMS evalúa la calidad metodológica mediante 10 criterios, con un puntaje total entre 0 y 100, donde una mayor puntuación indica menor probabilidad de azar, sesgos y factores de confusión. Las puntuaciones se clasificaron como excelente (85-100), buena (70-84), regular (55-69) o pobre (<55).

Los criterios MCMS se modificaron para hacerlos reproducibles y pertinentes para esta revisión. Por ejemplo, el criterio "descripción de la técnica quirúrgica" se adaptó a "descripción de la técnica de inyección". Dos autores (D.T. y R.A.) aplicaron el MCMS de manera independiente, y la puntuación final se obtuvo por consenso. La concordancia entre revisores se evaluó mediante el coeficiente kappa de Cohen.

Tabla 2. Resultados de la Puntuación de Metodología de Coleman modificada (MCMS) utilizada para evaluar la calidad de los artículos incluidos.

Referencia	Tamaño	Seg.	N proc.	Tipo	Certeza diag.	Téc. iny.	Rehab.	Criterios	Evaluación	Selección	Total
Kim et al., 2019 [12]	10	4	7	0	5	10	5	10	12	5	68
Kim et al., 2020 [79]	7	4	7	10	5	10	5	10	12	5	75
Chae et al., 2020 [48]	0	0	10	0	5	10	5	10	12	5	57
Corrado et al., 2020 [36]	0	0	10	0	5	5	5	10	12	5	52
Godek et al., 2022 [71]	7	0	7	15	5	5	5	10	12	5	71
Aldhafian et al., 2023 [77]	10	4	10	0	5	5	5	10	12	5	54
Buda et al., 2023 [49]	7	0	10	10	5	5	0	10	12	5	76
Latini et al., 2024 [80]	0	0	10	10	5	5	5	10	8	5	58
Puntuación máxima posible	10	10	10	15	5	10	10	10	15	10	100
Media ± DE	5,1 ± 4,4	1,5 ± 2	8,8 ± 1,5	5,6 ± 6,2	5 ± 0	6,8 ± 2,6	4,3 ± 1,7	10 ± 0	11,5 ± 1,4	5 ± 0	63,8 ± 9,7

Hubo un amplio rango de valores MCMS, desde 52 hasta 76, con una media de 63,3 ± 8,9, lo que se considera una calidad regular. Algunos estudios incluyeron cohortes relativamente pequeñas, criterios y evaluaciones de resultados poco claros, procesos de selección subóptimos y evidencia de baja calidad. En consecuencia, no se realizó metaanálisis.

3. Resultados

Estudios elegibles. Después de la búsqueda bibliográfica inicial se identificaron 300 citas potencialmente relevantes. Tras eliminar duplicados, quedaron 84 artículos. Luego de una revisión preliminar de títulos y resúmenes se excluyeron 68 artículos, ya que no investigaban resultados relacionados con el uso de inyecciones de colágeno para EMR. Finalmente, después de una evaluación adicional, otros ocho artículos fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión, quedando ocho artículos incluidos en esta revisión sistemática (Figura 1).

Entre los ocho estudios excluidos, cinco fueron reportes de caso, por lo que sus resultados no se consideraron suficientemente fiables; uno fue excluido por realizarse en animales; y dos fueron excluidos porque combinaban colágeno con otros fármacos, como HA, impidiendo evaluar el efecto del colágeno por separado.

Calidad de los estudios incluidos. La confiabilidad entre evaluadores (R.A. y D.T.) para la evaluación de calidad, calculada con el coeficiente K de Cohen, fue óptima (0,9). Los evaluadores estuvieron cegados a las calificaciones del otro revisor. Los resultados del MCMS se presentan en la Tabla 2.

Características de los estudios incluidos. Las características detalladas se presentan en la Tabla 1. De los ocho artículos recuperados, cuatro fueron retrospectivos [12,36,48,77], tres fueron prospectivos [49,79,80], y uno fue un ECA [71]. Los estudios fueron realizados en Corea del Sur [48,77,79], Italia [36,49,80] y Polonia [71].

Cuatro estudios evaluaron las inyecciones de colágeno para PTRCTs [48,71,79,80]. Uno de ellos fue un ECA en el que los pacientes recibieron colágeno solo, colágeno combinado con PRP o PRP solo [71]. Un estudio prospectivo [79] evaluó el uso de colágeno en distintas concentraciones o sin terapia inyectable, mientras que un estudio retrospectivo [48] evaluó solo inyecciones de colágeno.

Dos estudios retrospectivos informaron resultados de pacientes tratados mediante reparación artroscópica del MR para FTRCTs y que recibieron una inyección única de colágeno [12], una inyección única de matriz dérmica acelular [77] o

ninguna inyección después de la cirugía. Los efectos del colágeno sobre RCTP se investigaron en una serie de casos y un estudio prospectivo [36,49].

Los seguimientos variaron desde dos meses [48] hasta 24 meses [79]. El número total de pacientes incluidos fue de 551, con un mínimo de 15 pacientes [48] y un máximo de 129 [77]. La edad media de los pacientes fue de 57,77 ± 3,93 años.

Evaluación clínica. La evaluación inicial se realizó en todos los estudios mediante ecografía (US) o resonancia magnética (RM), confirmando la presencia de PTRCTs, FTRCTs o RCTP. Cuatro estudios también consideraron signos y síntomas clínicos de patología del MR [36,71,79,80]. Solo un estudio informó el uso de pruebas específicas para EMR, como Neer y Jobe [36].

Técnica de inyección. Seis estudios utilizaron una técnica de inyección en plano guiada por ecografía [36,48,49,71,79,80]. En los estudios en que la inyección de colágeno se realizó después de la reparación artroscópica, la administración se efectuó bajo visualización artroscópica [12,77]. En cuatro estudios el colágeno se inyectó directamente en el sitio del desgarro [36,48,79,80], en dos estudios en la bursa subacromial [49,71] y en otros dos en la interfaz hueso-tendón (Figura 2) [12,77].

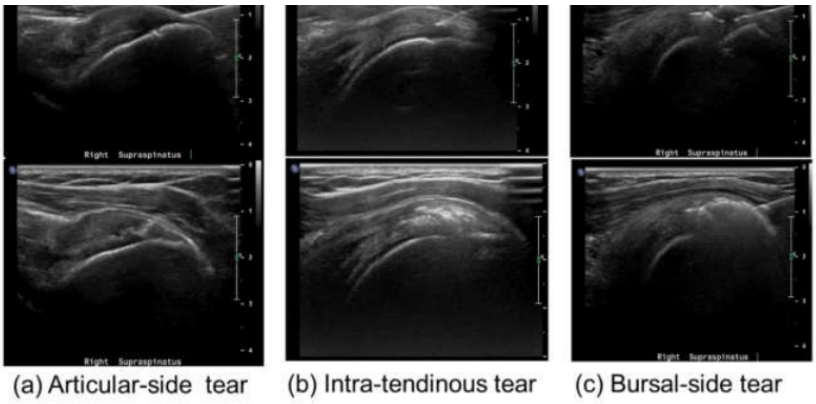


Figura 2. Ejemplos de técnicas de inyección de colágeno guiadas por ecografía. Imagen obtenida de Chae et al. [48].

Al comparar las técnicas de inyección, la administración de colágeno en la bursa subacromial para tratar PTRCTs [71] y RCTP [49] mostró mejoras significativas en dolor y función para ambas condiciones, pese a la variedad de protocolos de inyección y tipos de colágeno utilizados. Además, no se observaron efectos adversos relacionados con las inyecciones.

Cuando el colágeno se inyectó intratendinosamente para tratar PTRCTs [48,79,80] y RCTP [36], también se observaron mejoras en dolor y función, aunque se reportó un mayor grado de complicaciones -dolor postinyección y progresión del tamaño del desgarro en un paciente- en comparación con las inyecciones subacromiales.

En dos estudios se realizó una inyección única basal [48,79]; en otros dos, una inyección única basal se administró después de la reparación artroscópica [12,77]; y en tres estudios se administraron dos [49,80], tres [71] o cuatro inyecciones [36].

Eventos adversos. El dolor postinyección se reportó solo en un estudio, con una frecuencia de 57% (8/15) [48]. En los estudios de reparación artroscópica seguida de inyección de colágeno, las tasas de re-desgarro del MR variaron entre 11,5% [12] y 13,6% [77]. Un estudio [80] informó progresión del desgarro del tendón supraespinoso, con diámetro máximo >1 cm, en un paciente.

Rehabilitación. En un estudio, el protocolo posterior a la inyección incluyó ejercicios progresivos de estiramiento, estiramiento capsular posterior, rango de movimiento pasivo cómodo y fortalecimiento con bandas elásticas [79]. En otro estudio se permitió ROM sin dolor, ejercicios posturales y estabilización escapular [71]. En el estudio en que el colágeno se inyectó después de reparación artroscópica [12], el hombro se inmovilizó seis semanas con ortesis de abducción, se permitió ROM pasivo temprano dentro de un rango tolerable, los ejercicios activos asistidos comenzaron después de seis semanas y el fortalecimiento después de tres meses.

Evaluación de resultados primarios y secundarios. Se evaluaron distintos resultados: rango de movimiento (ROM) [48,79], VAS, NAS, NRS [12,48,71,79,80], ASES [48,79], Korean Shoulder Score (KSS) [12,48], CoS y Constant-Murley [36,48], DASH y QuickDASH [36,71], SST [48,49], SPADI [80] y el cuestionario EQ-5D-5L [71].

En cinco de los siete estudios que evaluaron VAS o NRS, las puntuaciones disminuyeron en el seguimiento final respecto de la línea basal, superando el umbral de diferencia mínima clínicamente importante (MCID), especialmente a corto plazo [12,36,49,71,80]. En cuanto a escalas funcionales como DASH, QuickDASH, ASES, CoS, SST o SPADI, algunos estudios [36,49,71,79,80] mostraron mejoras significativas desde la línea basal hasta el seguimiento final, superando la MCID correspondiente [84-88].

En tres estudios [36,71,79], se encontraron cambios significativos en el tamaño y la estructura tendinosa en el último seguimiento mediante ecografía o RM. Estos cambios radiológicos no se observaron en otros dos estudios en los seguimientos finales [12,48].

Colágeno frente a controles activos. En Godek et al. [71], las inyecciones de colágeno para PTRCTs se compararon con colágeno + PRP y PRP solo. El análisis de la evolución de NRS mostró reducción significativa del dolor principalmente durante las primeras seis semanas ($p < 0,001$), sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0,870$). De manera similar, QuickDASH mostró reducción constante de valores medios en cada punto de medición ($p < 0,001$), sin diferencias significativas entre grupos ($p = 0,997$).

Aunque no se detectaron diferencias significativas en los resultados primarios, se observó una tendencia a mayor mejoría en los grupos de colágeno + PRP y PRP solo entre las semanas 12 y 24. Los autores concluyeron que la terapia combinada con colágeno y PRP para PTRCTs no es más efectiva que la monoterapia para reducir el dolor o mejorar movilidad, autocuidado y actividades habituales.

En Aldhafian et al. [77], los pacientes con FTRCTs fueron tratados con reparación artroscópica sola, reparación artroscópica más inyección de colágeno o reparación artroscópica más aloinjerto de matriz dérmica acelular. Los resultados funcionales, incluyendo VAS, ASES, KSS y CS, mejoraron en los tres grupos respecto de las evaluaciones preoperatorias en el seguimiento final, con mejoras más consistentes a los 12 meses. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

4. Discusión

El objetivo de este estudio fue revisar sistemáticamente el uso de inyecciones de colágeno para EMR, informando sus resultados funcionales, como monoterapia o en combinación con otras modalidades de manejo. Los resultados de los estudios incluidos evidencian la escasez de datos sobre la efectividad y seguridad de las inyecciones de colágeno para EMR.

A pesar de las variaciones en los tipos de colágeno, los protocolos de inyección y las escalas de evaluación, todos los estudios incluidos demostraron que la administración de colágeno reduce el dolor y mejora la función a corto y mediano plazo en el tratamiento de EMR.

Las EMR se encuentran entre los trastornos musculoesqueléticos más frecuentes y discapacitantes; sin embargo, su tratamiento óptimo sigue siendo motivo de debate [89,90]. Entre los tratamientos conservadores, distintas terapias inyectables se han propuesto en los últimos años para EMR, aunque con niveles de efectividad controvertidos en la literatura [91]. Dado que pocas terapias inyectables han demostrado efectividad clara para EMR [32,92], las inyecciones de colágeno podrían representar una opción terapéutica eficaz.

Las herramientas de evaluación variaron entre los estudios, con mejoras estadísticamente significativas en todas las puntuaciones [36,71,77,79,80] o solo en algunas [12,48]. Las evaluaciones mediante ecografía [36,48,71] y RM [12,79] también se realizaron durante el seguimiento para valorar la integridad de la reparación del MR; se reportó disminución significativa del tamaño del desgarro en tres estudios [36,71,79].

Cinco estudios [36,49,71,79,80] mostraron mejoras clínicas y radiológicas para PTRCTs y RCTP con el uso de colágeno, mientras que solo un artículo sobre PTRCTs [48] encontró cambios no significativos. Cuando se comparó a pacientes tratados con inyecciones de colágeno frente a no tratados, los resultados fueron significativamente mejores [77,79]. Estos resultados también fueron observados en dos reportes de caso sobre colágeno inyectable para PTRCTs

[23,58], en los que se informó cicatrización completa del desgarro tendinoso en el último seguimiento, junto con mejoras en dolor y función del hombro.

Por lo tanto, el uso de inyecciones de colágeno para PTRCTs y RCTP parece razonable, especialmente en pacientes con peores valores basales [49]. Sin embargo, la calidad de los estudios fue relativamente baja, por lo que aún quedan varias preguntas por resolver.

Kim et al. [12] compararon pacientes tratados con una única inyección de colágeno después de reparación artroscópica del MR para FTRCTs con pacientes sometidos solo a reparación artroscópica. Aunque los pacientes tratados con colágeno reportaron menor dolor a las dos semanas de la cirugía, no se encontró diferencia significativa en la tasa de cicatrización del desgarro del MR a los seis meses. De forma llamativa, la tasa de re-desgarro fue de 11,5% en el grupo con colágeno frente a 6,7% en el grupo sin colágeno, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Estos resultados contradicen los hallazgos de Jeong et al. [9], quienes compararon pacientes tratados por FTRCTs con colágeno combinado con HA después de reparación artroscópica del MR frente a pacientes tratados con HA sola o sin inyecciones. No reportaron diferencias en resultados clínicos al año; sin embargo, observaron mayor tasa de desgarros en los grupos con HA sola y sin inyección, mientras que no hubo re-desgarros en el grupo con colágeno + HA. Los autores señalaron que la coadministración de colágeno y HA mejoró la cicatrización del MR e incrementó la integridad del sitio de reparación.

A pesar de los buenos resultados informados en los estudios incluidos, el uso de colágeno para EMR sigue siendo discutible, ya que algunos estudios reportaron resultados contradictorios. Por esta razón, otros tipos de inyección, como PRP, podrían preferirse según dos revisiones sistemáticas recientes sobre inyecciones para desgarros del MR [32,92]. No obstante, en el estudio incluido de Godek et al. [71], no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre colágeno + PRP, colágeno solo o PRP solo para los resultados primarios.

Fortalezas y limitaciones. La principal fortaleza de este artículo es que corresponde a la primera revisión sistemática que destaca los posibles beneficios de las inyecciones de colágeno para EMR. Además, el alcance amplio de la revisión, que incluye RCTP, PTRCTs y FTRCTs, ofrece un marco útil para comprender las mejoras clínicas y funcionales tras la administración de colágeno en distintas EMR. Los detalles sobre el tipo de colágeno utilizado y los protocolos de inyección de cada estudio, presentados en la Tabla 1, pueden ayudar a los clínicos en la selección de opciones terapéuticas.

La revisión tiene limitaciones. Primero, la calidad de los estudios incluidos fue relativamente baja, con solo un estudio de nivel I [71], uno de nivel III [79] y seis de nivel IV [12,36,48,49,77,80], lo que impide formular recomendaciones definitivas sobre el uso de inyecciones de colágeno para EMR. Además, existió alta heterogeneidad en el tipo de colágeno utilizado y el número de inyecciones administradas. Incluso cuando se administró el mismo tipo de colágeno, el protocolo de inyección fue diferente [36,49,71]. Finalmente, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y la ausencia de grupo control en muchos estudios representan limitaciones importantes.

5. Conclusiones

A pesar del número relativamente bajo de estudios y de la baja calidad de la evidencia, la administración de colágeno para el tratamiento conservador de EMR mostró tendencias positivas en reducción del dolor, mejora funcional y mejora de la estructura tendinosa durante el seguimiento. Los resultados más satisfactorios se observaron en PTRCTs y RCTP, especialmente cuando los pacientes presentaban peor sintomatología basal del hombro.

En cada estudio, todas las puntuaciones evaluadas, o al menos algunas de ellas, mejoraron significativamente con buenos resultados reportados. Sin embargo, debido al bajo nivel de evidencia, no pueden definirse recomendaciones concluyentes sobre la indicación correcta para el uso de colágeno en EMR.

Se necesitan estudios de alta calidad, con seguimiento a largo plazo, como ECA, para confirmar los resultados de los artículos incluidos. No obstante, dado que el mejor tratamiento conservador para EMR, especialmente mediante inyecciones, sigue siendo debatido, las inyecciones de colágeno podrían representar una opción terapéutica viable y segura.

Materiales complementarios: La información de apoyo puede descargarse en: www.mdpi.com/10.3390/clinpract15020028/s1, Tabla S1: lista de verificación PRISMA; Tabla S2: Modified Coleman Methodology Score.

Contribuciones de los autores: Conceptualización, D.T. y R.A.; redacción-borrador original, D.T., R.A., R.M., D.D., R.T. y L.R.; redacción-revisión y edición, D.T., R.A., E.S., R.M., B.C., F.S., D.D., R.T., R.P. y L.R.; supervisión, D.T., R.A., E.S., B.C., F.S. y R.P. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiación: Esta investigación no recibió financiación externa. Declaración de disponibilidad de datos: El conjunto de datos está disponible previa solicitud a los autores. Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Dugas, J.R.; Campbell, D.A.; Warren, R.F.; Robie, B.H.; Millett, P.J. Anatomy and dimensions of rotator cuff insertions. J. Shoulder Elb. Surg. 2002, 11, 498-503. https://doi.org/10.1067/mse.2002.126208.

2. Nho, S.J.; Yadav, H.; Shindle, M.K.; Macgillivray, J.D. Rotator cuff degeneration: Etiology and pathogenesis. Am. J. Sports Med. 2008, 36, 987-993. https://doi.org/10.1177/0363546508317344.

3. Maffulli, N.; Longo, U.G.; Berton, A.; Loppini, M.; Denaro, V. Biological factors in the pathogenesis of rotator cuff tears. Sports Med. Arthrosc. Rev. 2011, 19, 194-201. https://doi.org/10.1097/JSA.0b013e3182250cad.

4. Longo, U.G.; Berton, A.; Papapietro, N.; Maffulli, N.; Denaro, V. Epidemiology, genetics and biological factors of rotator cuff tears. Med. Sport. Sci. 2012, 57, 1-9. https://doi.org/10.1159/000328868.

5. Pellegrino, R.; Di Iorio, A.; Del Prete, C.M.; Barassi, G.; Paolucci, T.; Tognolo, L.; Fiore, P.; Santamato, A. Efficacy of Ultrasound-Guided Percutaneous Lavage and Biocompatible Electrical Neurostimulation, in Calcific Rotator Cuff Tendinopathy and Shoulder Pain, A Prospective Pilot Study. Int. J. Environ. Res. Public. Health 2022, 19, 5837. https://doi.org/10.3390/ijerph19105837.

6. Tuè, G.; Masuzzo, O.; Tucci, F.; Cavallo, M.; Parmeggiani, A.; Vita, F.; Patti, A.; Donati, D.; Marinelli, A.; Miceli, M.; et al. Can Secondary Adhesive Capsulitis Complicate Calcific Tendinitis of the Rotator Cuff? An Ultrasound Imaging Analysis. Clin. Pract. 2024, 14, 579-589. https://doi.org/10.3390/clinpract14020045.

7. Farì, G.; Megna, M.; Ranieri, M.; Agostini, F.; Ricci, V.; Bianchi, F.P.; Rizzo, L.; Farì, E.; Tognolo, L.; Bonavolontà, V.; et al. Could the Improvement of Supraspinatus Muscle Activity Speed up Shoulder Pain Rehabilitation Outcomes in Wheelchair Basketball Players? Int. J. Environ. Res. Public. Health 2022, 20, 255. https://doi.org/10.3390/ijerph20010255.

8. Fukuda, H. Partial-thickness rotator cuff tears: A modern view on Codman's classic. J. Shoulder Elb. Surg. 2000, 9, 163-168.

9. Jeong, J.Y.; Khil, E.K.; Kim, T.S.; Kim, Y.W. Effect of co-administration of atelocollagen and hyaluronic acid on rotator cuff healing. Clin. Shoulder Elb. 2021, 24, 147-155. https://doi.org/10.5397/cise.2021.00234.

10. Ricci, V.; Özçakar, L. The Dodo Bird Is Not Extinct: Ultrasound Imaging for Supraspinatus Tendinosis. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2019, 98, e8-e9. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000992.

11. Yamanaka, K.; Matsumoto, T. The joint side tear of the rotator cuff. A followup study by arthrography. Clin. Orthop. Relat. Res. 1994, 304, 68-73.

12. Kim, I.B.; Kim, E.Y.; Lim, K.P.; Heo, K.S. Does the Use of Injectable Atelocollagen during Arthroscopic Rotator Cuff Repair Improve Clinical and Structural Outcomes? Clin. Shoulder Elb. 2019, 22, 183-189. https://doi.org/10.5397/cise.2019.22.4.183.

13. Ricci, V.; Özçakar, L. Looking into the joint when it is frozen: A report on dynamic shoulder ultrasound. J. Back. Musculoskelet. Rehabil. 2019, 32, 663-665. https://doi.org/10.3233/BMR-181448.

14. Jost, B.; Pfirrmann, C.W.; Gerber, C.; Switzerland, Z. Clinical outcome after structural failure of rotator cuff repairs. J. Bone Joint Surg. Am. 2000, 82, 304-314. https://doi.org/10.2106/00004623-200003000-00002.

15. Ricci, V.; Chang, K.-V.; Güvener, O.; Mezian, K.; Kara, M.; Leblebicioğlu, G.; Stecco, C.; Pirri, C.; Ata, A.M.; Dughbaj, M.; et al. EURO-MUSCULUS/USPRM Dynamic Ultrasound Protocols for Shoulder. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2022, 101, e29-e36. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001833.

16. Sugaya, H.; Maeda, K.; Matsuki, K.; Moriishi, J. Repair integrity and functional outcome after arthroscopic double- row rotator cuff repair. A prospective outcome study. J. Bone Joint Surg. Am. 2007, 89, 953-960. https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00512.

17. Oh, J.H.; Kim, S.H.; Ji, H.M.; Jo, K.H.; Bin, S.W.; Gong, H.S. Prognostic factors affecting anatomic outcome of rotator cuff repair and correlation with functional outcome. Arthroscopy 2009, 25, 30-39. https://doi.org/10.1016/j.arthro.2008.08.010.

18. Ricci, V.; Mezian, K.; Chang, K.-V.; Özçakar, L. Clinical/Sonographic Assessment and Management of Calcific Tendinopathy of the Shoulder: A Narrative Review. Diagnostics 2022, 12,

3097. https://doi.org/10.3390/diagnostics12123097.

19. Abtahi, A.M.; Granger, E.K.; Tashjian, R.Z. Factors affecting healing after arthroscopic rotator cuff repair. World J. Orthop. 2015, 6, 211-220. https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i2.211.

20. Khazzam, M.; Sager, B.; Box, H.N.; Wallace, S.B. The effect of age on risk of retear after rotator cuff repair: A systematic review and meta-analysis. JSES Int. 2020, 4, 625-631. https://doi.org/10.1016/j.jseint.2020.03.014.

21. Thankam, F.G.; Dilisio, M.F.; Gross, R.M.; Agrawal, D.K. Collagen I: A kingpin for rotator cuff tendon pathology. Am. J. Transl. Res. 2018, 10, 3291-3309.

22. Ryösä, A.; Laimi, K.; Äärimaa, V.; Lehtimäki, K.; Kukkonen, J.; Saltychev, M. Surgery or conservative treatment for rotator cuff tear: A meta-analysis. Disabil. Rehabil. 2017, 39, 1357-1363. https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1198431.

23. Corrado, B.; Bonini, I.; Alessio Chirico, V.; Rosano, N.; Gisonni, P. Use of injectable collagen in partial-thickness tears of the supraspinatus tendon: A case report. Oxf. Med. Case Rep. 2020, 2020, omaa103. https://doi.org/10.1093/omcr/omaa103.

24. Solarino, G.; Bortone, I.; Vicenti, G.; Bizzoca, D.; Coviello, M.; Maccagnano, G.; Moretti, B.; D'Angelo, F. Role of biomechanical assessment in rotator cuff tear repair: Arthroscopic vs mini-open approach. World J. Orthop. 2021, 12, 991-1000. https://doi.org/10.5312/wjo.v12.i12.991.

25. Conaire, E.Ó.; Delaney, R.; Lädermann, A.; Schwank, A.; Struyf, F. Massive Irreparable Rotator Cuff Tears: Which Patients Will Benefit from Physiotherapy Exercise Programs? A Narrative Review. Int. J. Environ. Res. Public. Health 2023, 20, 5242. https://doi.org/10.3390/ijerph20075242.

26. Dominguez-Romero, J.G.; Jiménez-Rejano, J.J.; Ridao-Fernández, C.; Chamorro-Moriana, G. Exercise-Based Muscle Development Programmes and Their Effectiveness in the Functional Recovery of Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review. Diagnostic 2021, 11, 529. https://doi.org/10.3390/diagnostics11030529.

27. Vita, F.; Pederiva, D.; Tedeschi, R.; Spinnato, P.; Origlio, F.; Faldini, C.; Miceli, M.; Stella, S.M.; Galletti, S.; Cavallo, M.; et al. Adhesive capsulitis: The importance of early diagnosis and treatment. J. Ultrasound 2024, 27, 579-587. https://doi.org/10.1007/s40477-024-00891-y.

28. Paraskevopoulos, E.; Plakoutsis, G.; Chronopoulos, E.; Maria, P. Effectiveness of Combined Program of Manual Therapy and Exercise Vs Exercise Only in Patients With Rotator Cuff-related Shoulder Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. Sports Health 2023, 15, 727-735. https://doi.org/10.1177/19417381221136104.

29. Ortega-Castillo, M.; Cuesta-Vargas, A.; Luque-Teba, A.; Trinidad-Fernández, M. The role of progressive, therapeutic exercise in the management of upper limb tendinopathies: A systematic review and meta-analysis. Musculoskelet. Sci. Pract. 2022, 62, 102645. https://doi.org/10.1016/j.msksp.2022.102645.

30. Farì, G.; Megna, M.; Fiore, P.; Ranieri, M.; Marvulli, R.; Bonavolontà, V.; Bianchi, F.P.; Puntillo, F.; Varrassi, G.; Reis, V.M. Real-Time Muscle Activity and Joint Range of Motion Monitor to Improve Shoulder Pain Rehabilitation in Wheelchair Basketball Players: A Non-Randomized Clinical Study. Clin. Pract. 2022, 12, 1092-1101. https://doi.org/10.3390/clinpract12060111.

31. DeClercq, M.G.; Fiorentino, A.M.; Lengel, H.A.; Ruzbarsky, J.J.; Robinson, S.K.; Oberlohr, V.T.; Whitney, K.E.; Millett, P.J.; Huard, J. Systematic Review of Platelet-Rich Plasma for Rotator Cuff Repair: Are We Adhering to the Minimum Information for Studies Evaluating Biologics in Orthopaedics? Orthop. J. Sports Med. 2021, 9,

23259671211041971. https://doi.org/10.1177/23259671211041971.

32. Giovannetti de Sanctis, E.; Franceschetti, E.; De Dona, F.; Palumbo, A.; Paciotti, M.; Franceschi, F. The Efficacy of Injections for Partial Rotator Cuff Tears: A Systematic Review. J. Clin. Med. 2020, 10,

51. https://doi.org/10.3390/jcm10010051.

33. Prodromos, C.C.; Finkle, S.; Prodromos, A.; Chen, J.L.; Schwartz, A.; Wathen, L. Treatment of Rotator Cuff Tears with platelet rich plasma: A prospective study with 2 year follow-up. BMC Musculoskelet. Disord. 2021, 22, 499. https://doi.org/10.1186/s12891-021-04288-4.

34. Palermi, S.; Gnasso, R.; Belviso, I.; Iommazzo, I.; Vecchiato, M.; Marchini, A.; Corsini, A.; Vittadini, F.; Demeco, A.; De Luca, M.; et al. Stem cell therapy in sports medicine: Current applications, challenges and future perspectives. J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol. 2023, 34, 699-706. https://doi.org/10.1515/jbcpp-2023-0200.

35. Longo, U.G.; Lalli, A.; Medina, G.; Maffulli, N. Conservative Management of Partial Thickness Rotator Cuff Tears: A Systematic Review. Sports Med. Arthrosc. Rev. 2023, 31, 80-87. https://doi.org/10.1097/JSA.0000000000000372.

36. Corrado, B.; Bonini, I.; Chirico, V.; Filippini, E.; Liguori, L.; Magliulo, G.; Mazzuoccolo, G.; Rosano, N.; Gisonni, P. Ultrasound-guided collagen injections in the treatment of supraspinatus tendinopathy: A case series pilot study. J. Biol. Regul. Homeost. Agents 2020, 34, 33-39.

37. Kim, S.J.; Yeo, S.M.; Noh, S.J.; Ha, C.-W.; Lee, B.C.; Lee, H.S.; Kim, S.J. Effect of platelet-rich plasma on the degenerative rotator cuff tendinopathy according to the compositions. J. Orthop. Surg. Res. 2019, 14, 408. https://doi.org/10.1186/s13018-019-1406-4.

38. Cross, J.A.; Cole, B.J.; Spatny, K.P.; Sundman, E.; Romeo, A.A.; Nicholson, G.P.; Wagner, B.; Fortier, L.A. Leukocyte-Reduced Platelet-Rich Plasma Normalizes Matrix Metabolism in Torn Human Rotator Cuff Tendons. Am. J. Sports Med. 2015, 43, 2898-2906. https://doi.org/10.1177/0363546515608157.

39. 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, 387-396. https://doi.org/10.3233/BMR-

191519.

40. Vascellari, A.; Demeco, A.; Vittadini, F.; Gnasso, R.; Tarantino, D.; Belviso, I.; Corsini, A.; Frizziero, A.; Buttinoni, L.; Marchini, A.; et al. Orthobiologics Injection Therapies in the Treatment of Muscle and Tendon Disorders in Athletes: Fact or Fake? Muscles Ligaments Tendons J. 2024, 14, 239-246. https://doi.org/10.32098/mltj.02.2024.02.

41. Mitsui, Y.; Gotoh, M.; Nakama, K.; Yamada, T.; Higuchi, F.; Nagata, K. Hyaluronic acid inhibits mRNA expression of proinflammatory cytokines and cyclooxygenase-2/prostaglandin E(2) production via CD44 in interleukin-1- stimulated subacromial synovial fibroblasts from patients with rotator cuff disease. J. Orthop. Res. 2008, 26, 1032-

1037. https://doi.org/10.1002/jor.20558.

42. Honda, H.; Gotoh, M.; Kanazawa, T.; Ohzono, H.; Nakamura, H.; Ohta, K.; Nakamura, K.; Fukuda, K.; Teramura, T.; Hashimoto, T.; et al. Hyaluronic Acid Accelerates Tendon-to-Bone Healing After Rotator Cuff Repair. Am. J. Sports Med. 2017, 45, 3322-3330. https://doi.org/10.1177/0363546517720199.

43. Manferdini, C.; Guarino, V.; Zini, N.; Raucci, M.G.; Ferrari, A.; Grassi, F.; Gabusi, E.; Squarzoni, S.; Facchini, A.; Ambrosio, L.; et al. Mineralization behavior with mesenchymal stromal cells in a biomimetic hyaluronic acid- based scaffold. Biomaterials 2010, 31, 3986-3996. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.01.148.

44. Osti, L.; Berardocco, M.; di Giacomo, V.; Di Bernardo, G.; Oliva, F.; Berardi, A.C. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and collagen type I expression in vitro: Comparative study of four different Hyaluronic acid preparations by molecular weight. BMC Musculoskelet. Disord. 2015, 16, 284. https://doi.org/10.1186/s12891-015- 0735-7.

45. Pellegrino, R.; Brindisino, F.; Barassi, G.; Sparvieri, E.; DI Iorio, A.; de Sire, A.; Ruosi, C. Combined ultrasound guided peritendinous hyaluronic acid (500-730 Kda) injection with extracorporeal shock waves therapy vs. extracorporeal shock waves therapy-only in the treatment of shoulder pain due to rotator cuff tendinopathy. A randomized clinical trial. J. Sports Med. Phys. Fit. 2022, 62, 1211-1218. https://doi.org/10.23736/S0022-4707.22.13924-

1.

46. Pellegrino, R.; Di Iorio, A.; Brindisino, F.; Paolucci, T.; Moretti, A.; Iolascon, G. Effectiveness of combined extracorporeal shock-wave therapy and hyaluronic acid injections for patients with shoulder pain due to rotator cuff tendinopathy: A person-centered approach with a focus on gender differences to treatment response. BMC Musculoskelet. Disord. 2022, 23, 863. https://doi.org/10.1186/s12891-022-05819-3.

47. Suh, D.-S.; Lee, J.-K.; Yoo, J.-C.; Woo, S.-H.; Kim, G.-R.; Kim, J.-W.; Choi, N.-Y.; Kim, Y.; Song, H.-S. Atelocollagen Enhances the Healing of Rotator Cuff Tendon in Rabbit Model. Am. J. Sports Med. 2017, 45, 2019-2027. https://doi.org/10.1177/0363546517703336.

48. Chae, S.H.; Won, J.Y.; Yoo, J.C. Clinical outcome of ultrasound-guided atelocollagen injection for patients with partial rotator cuff tear in an outpatient clinic: A preliminary study. Clin. Shoulder Elb. 2020, 23, 80-85. https://doi.org/10.5397/cise.2020.00066.

49. Buda, M.; Dlimi, S.; Parisi, M.; Benoni, A.; Bisinella, G.; Di Fabio, S. Subacromial injection of hydrolyzed collagen in the symptomatic treatment of rotator cuff tendinopathy: An observational multicentric prospective study on 71 patients. JSES Int. 2023, 7, 799-804. https://doi.org/10.1016/j.jseint.2023.06.009.

50. Thankam, F.G.; Dilisio, M.F.; Agrawal, D.K. Immunobiological factors aggravating the fatty infiltration on tendons and muscles in rotator cuff lesions. Mol. Cell Biochem. 2016, 417, 17-33. https://doi.org/10.1007/s11010-016-2710-5.

51. Thankam, F.G.; Evan, D.K.; Agrawal, D.K.; Dilisio, M.F. Collagen type III content of the long head of the biceps tendon as an indicator of glenohumeral arthritis. Mol. Cell Biochem. 2019, 454, 25-31. https://doi.org/10.1007/s11010-018-3449-y.

52. Lynn, A.K.; Yannas, I.V.; Bonfield, W. Antigenicity and immunogenicity of collagen. J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 2004, 71, 343-354. https://doi.org/10.1002/jbm.b.30096.

53. Banerjee, I.; Mishra, D.; Das, T.; Maiti, S.; Maiti, T.K. Caprine (goat) collagen: A potential biomaterial for skin tissue engineering. J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 2012, 23, 355-373. https://doi.org/10.1163/092050610X551943.

54. Tarantino, D.; Mottola, R.; Palermi, S.; Sirico, F.; Corrado, B.; Gnasso, R. Intra-Articular Collagen Injections for Osteoarthritis: A Narrative Review. Int. J. Environ. Res. Public. Health 2023, 20,

4390. https://doi.org/10.3390/ijerph20054390.

55. Salvatore, L.; Natali, M.L.; Brunetti, C.; Sannino, A.; Gallo, N. An Update on the Clinical Efficacy and Safety of Collagen Injectables for Aesthetic and Regenerative Medicine Applications. Polymers 2023, 15, 1020. https://doi.org/10.3390/polym15041020.

56. Randelli, F.; Menon, A.; Giai Via, A.; Mazzoleni, M.G.; Sciancalepore, F.; Brioschi, M.; Gagliano, N. Effect of a Collagen-Based Compound on Morpho-Functional Properties of Cultured Human Tenocytes. Cells 2018, 7, 246. https://doi.org/10.3390/cells7120246.

57. Martinello, T.; Bronzini, I.; Volpin, A.; Vindigni, V.; Maccatrozzo, L.; Caporale, G.; Bassetto, F.; Patruno, M. Successful recellularization of human tendon scaffolds using adipose-derived mesenchymal stem cells and collagen gel. J. Tissue Eng. Regen. Med. 2014, 8, 612-619. https://doi.org/10.1002/term.1557.

58. Jo, Y.; Kim, W.-J.; Lee, H. Healing of partial tear of the supraspinatus tendon after atelocollagen injection confirmed by MRI. Medicine 2020, 99, e23498. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000023498.

59. Corrado, B.; Bonini, I.; Tarantino, D.; Sirico, F. Ultrasound-guided collagen injections for treatment of plantar fasciopathy in runners: A pilot study and case series. J. Hum. Sport Exerc. 2020, 15, S793-S805. https://doi.org/10.14198/jhse.2020.15.Proc3.30.

60. Canty, E.G.; Kadler, K.E. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. J. Cell Sci. 2005, 118, 1341-1353. https://doi.org/10.1242/jcs.01731.

61. Hynes, R.O. Integrins: Bidirectional, allosteric signaling machines. Cell 2002, 110, 673-687. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00971-6.

62. Massoud, E.I.E. Healing of subcutaneous tendons: Influence of the mechanical environment at the suture line on the healing process. World J. Orthop. 2013, 4, 229-240. https://doi.org/10.5312/wjo.v4.i4.229.

63. Im, G.-I.; Ahn, J.-H.; Kim, S.-Y.; Choi, B.-S.; Lee, S.-W. A hyaluronate-atelocollagen/beta-tricalcium phosphate- hydroxyapatite biphasic scaffold for the repair of osteochondral defects: A porcine study. Tissue Eng. Part. A 2010, 16, 1189-1200. https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2009.0540.

64. Thon, S.G.; O'Malley, L.; O'Brien, M.J.; Savoie, F.H. Evaluation of Healing Rates and Safety With a Bioinductive Collagen Patch for Large and Massive Rotator Cuff Tears: 2-Year Safety and Clinical Outcomes. Am. J. Sports Med. 2019, 47, 1901-1908. https://doi.org/10.1177/0363546519850795.

65. Farkash, U.; Avisar, E.; Volk, I.; Slevin, O.; Shohat, N.; El Haj, M.; Dolev, E.; Ashraf, E.; Luria, S. First clinical experience with a new injectable recombinant human collagen scaffold combined with autologous platelet-rich plasma for the treatment of lateral epicondylar tendinopathy (tennis elbow). J. Shoulder Elb. Surg. 2019, 28, 503-

509. https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.09.007.

66. Corrado, B.; Mazzuoccolo, G.; Liguori, L.; Chirico, V.A.; Costanzo, M.; Bonini, I.; Bove, G.; Curci, L. Treatment of Lateral Epicondylitis with Collagen Injections: A Pilot Study. Muscle Ligaments Tendons J. 2019, 09, 584. https://doi.org/10.32098/mltj.04.2019.14.

67. Kim, M.; Choi, Y.S.; You, M.-W.; Kim, J.S.; Young, K.W. Sonoelastography in the Evaluation of Plantar Fasciitis Treatment: 3-Month Follow-Up After Collagen Injection. Ultrasound Q. 2016, 32, 327-332. https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000233.

68. Baksh, N.; Hannon, C.P.; Murawski, C.D.; Smyth, N.A.; Kennedy, J.G. Platelet-rich plasma in tendon models: A systematic review of basic science literature. Arthroscopy 2013, 29, 596-607. https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.10.025.

69. Kovacevic, D.; Rodeo, S.A. Biological augmentation of rotator cuff tendon repair. Clin. Orthop. Relat. Res. 2008, 466, 622-633. https://doi.org/10.1007/s11999-007-0112-4.

70. de Albornoz, P.M.; Aicale, R.; Forriol, F.; Maffulli, N. Cell Therapies in Tendon, Ligament, and Musculoskeletal System Repair. Sports Med. Arthrosc. Rev. 2018, 26, 48-58. https://doi.org/10.1097/JSA.0000000000000192.

71. Godek, P.; Szczepanowska-Wolowiec, B.; Golicki, D. Collagen and platelet-rich plasma in partial-thickness rotator cuff injuries. Friends or only indifferent neighbours? Randomised controlled trial. BMC Musculoskelet. Disord. 2022, 23, 1109. https://doi.org/10.1186/s12891-022-06089-9.

72. Padulo, J.; Oliva, F.; Frizziero, A.; Maffulli, N. Basic principles and recommendations in clinical and field science research: 2018 update. Muscle Ligaments Tendons J. 2018, 8, 305-307.

73. Padulo, J.; De Giorgio, A.; Oliva, F.; Frizziero, A.; Maffulli, N. I performed experiments and I have results. Wow, and now? Muscles Ligaments Tendons J. 2017, 7, 403.

74. Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gøtzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.A.; Clarke, M.; Devereaux, P.J.; Kleijnen, J.; Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. J. Clin. Epidemiol. 2009, 62, e1-34. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.

75. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021, 372, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71.

76. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Available online: https://training.cochrane.org/handbook/current (accessed on 25 August 2023).

77. Aldhafian, O.R.; Choi, K.-H.; Cho, H.-S.; Alarishi, F.; Kim, Y.-S. Outcome of intraoperative injection of collagen in arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tear: A retrospective cohort study. J. Shoulder Elb. Surg. 2023, 32, e429-e436. https://doi.org/10.1016/j.jse.2023.03.002.

78. Durieux, N.; Vandenput, S.; Pasleau, F. [OCEBM levels of evidence system]. Rev. Med. Liege 2013, 68, 644-649.

79. Kim, J.-H.; Kim, D.-J.; Lee, H.-J.; Kim, B.-K.; Kim, Y.-S. Atelocollagen Injection Improves Tendon Integrity in Partial-Thickness Rotator Cuff Tears: A Prospective Comparative Study. Orthop. J. Sports Med. 2020, 8,

2325967120904012. https://doi.org/10.1177/2325967120904012.

80. Latini, L.; Porta, F.; Maccarrone, V.; Zompa, D.; Cipolletta, E.; Mirza, R.M.; Filippucci, E.; Vreju, F.A. Clinical Efficacy and Safety of Ultrasound-Guided Injection with Low-Molecular-Weight Peptides from Hydrolyzed Collagen in Patients with Partial Supraspinatus Tendon Tears: A Pilot Study. Life 2024, 14, 1351. https://doi.org/10.3390/life14111351.

81. Coleman, B.D.; Khan, K.M.; Maffulli, N.; Cook, J.L.; Wark, J.D. Studies of surgical outcome after patellar tendinopathy: Clinical significance of methodological deficiencies and guidelines for future studies. Victorian Institute of Sport Tendon Study Group. Scand. J. Med. Sci. Sports 2000, 10, 2-11.

82. Mancino, F.; Di Matteo, V.; Mocini, F.; Cacciola, G.; Malerba, G.; Perisano, C.; De Martino, I. Survivorship and clinical outcomes of proximal femoral replacement in non-neoplastic primary and revision total hip arthroplasty: A systematic review. BMC Musculoskelet. Disord. 2021, 22, 933. https://doi.org/10.1186/s12891-021-04711-w.

83. Hawker, G.A.; Mian, S.; Kendzerska, T.; French, M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res. 2011, 63 Suppl. 11, S240- S252. https://doi.org/10.1002/acr.20543.

84. Franchignoni, F.; Vercelli, S.; Giordano, A.; Sartorio, F.; Bravini, E.; Ferriero, G. Minimal clinically important difference of the disabilities of the arm, shoulder and hand outcome measure (DASH) and its shortened version (QuickDASH). J. Orthop. Sports Phys. Ther. 2014, 44, 30-39. https://doi.org/10.2519/jospt.2014.4893.

85. Malavolta, E.A.; Yamamoto, G.J.; Bussius, D.T.; Assunção, J.H.; Andrade-Silva, F.B.; Gracitelli, M.E.C.; Ferreira Neto, A.A. Establishing minimal clinically important difference for the UCLA and ASES scores after rotator cuff repair. Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2022, 108, 102894. https://doi.org/10.1016/j.otsr.2021.102894.

86. Louwerens, J.K.G.; van den Bekerom, M.P.J.; van Royen, B.J.; Eygendaal, D.; van Noort, A.; Sierevelt, I.N. Quantifying the minimal and substantial clinical benefit of the Constant-Murley score and the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand score in patients with calcific tendinitis of the rotator cuff. JSES Int. 2020, 4, 606-611. https://doi.org/10.1016/j.jseint.2020.05.001.

87. Tashjian, R.Z.; Deloach, J.; Green, A.; Porucznik, C.A.; Powell, A.P. Minimal clinically important differences in ASES and simple shoulder test scores after nonoperative treatment of rotator cuff disease. J. Bone Joint Surg. Am. 2010, 92, 296-303. https://doi.org/10.2106/JBJS.H.01296.

88. Dabija, D.I.; Jain, N.B. Minimal Clinically Important Difference of Shoulder Outcome Measures and Diagnoses: A Systematic Review. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2019, 98, 671-676. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001169.

89. Urwin, M.; Symmons, D.; Allison, T.; Brammah, T.; Busby, H.; Roxby, M.; Simmons, A.; Williams, G. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: The comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. Ann. Rheum. Dis. 1998, 57, 649-655. https://doi.org/10.1136/ard.57.11.649.

90. Roquelaure, Y.; Ha, C.; Leclerc, A.; Touranchet, A.; Sauteron, M.; Melchior, M.; Imbernon, E.; Goldberg, M. Epidemiologic surveillance of upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. Arthritis Rheum. 2006, 55, 765-778. https://doi.org/10.1002/art.22222.

91. Lin, M.-T.; Chiang, C.-F.; Wu, C.-H.; Huang, Y.-T.; Tu, Y.-K.; Wang, T.-G. Comparative Effectiveness of Injection Therapies in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2019, 100, 336-349.e15. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.06.028.

92. Jiang, X.; Zhang, H.; Wu, Q.; Chen, Y.; Jiang, T. Comparison of three common shoulder injections for rotator cuff tears: A systematic review and network meta-analysis. J. Orthop. Surg. Res. 2023, 18,

272. https://doi.org/10.1186/s13018-023-03747-z.

93. Nuelle, C.W.; Cook, C.R.; Stoker, A.M.; Cook, J.L.; Sherman, S.L. In Vivo Toxicity of Local Anesthetics and Corticosteroids on Supraspinatus Tenocyte Cell Viability and Metabolism. Iowa Orthop. J. 2018, 38, 107-112.

94. Khoury, M.; Tabben, M.; Rolón, A.U.; Levi, L.; Chamari, K.; D'Hooghe, P. Promising improvement of chronic lateral elbow tendinopathy by using adipose derived mesenchymal stromal cells: A pilot study. J. Exp. Orthop. 2021, 8, 6. https://doi.org/10.1186/s40634-020-00320-z.

95. Zhang, A.Z.; Ficklscherer, A.; Gülecyüz, M.F.; Paulus, A.C.; Niethammer, T.R.; Jansson, V.; Müller, P.E. Cell Toxicity in Fibroblasts, Tenocytes, and Human Mesenchymal Stem Cells-A Comparison of Necrosis and Apoptosis-Inducing Ability in Ropivacaine, Bupivacaine, and Triamcinolone. Arthroscopy 2017, 33, 840-848. https://doi.org/10.1016/j.arthro.2016.10.026.

Aviso/Nota del editor: las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones pertenecen exclusivamente a los autores y/o colaboradores individuales y no a MDPI ni a los editores. MDPI y/o los editores declinan responsabilidad por cualquier lesión a personas o bienes derivada de ideas, métodos, instrucciones o productos mencionados en el contenido.