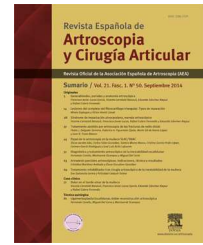




## Revista Española de Artroscopia y Cirugía Articular

[www.elsevier.es/artroscopia](http://www.elsevier.es/artroscopia)



### Original

# Niveles plasmáticos de sustancia P en cirugía artroscópica del hombro. ¿Son útiles en la prevención de la capsulitis posquirúrgica?

Sergi Sastre<sup>a,\*</sup>, Lluís Peidro<sup>a</sup>, Anna López<sup>b</sup> y Raquel Vilarrasa<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio COT, Unidad miembro superior, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio Anestesia, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio Rehabilitación, Hospital Clínic, Barcelona, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 2 de octubre de 2014

Aceptado el 29 de diciembre de 2014

On-line el 18 de febrero de 2015

##### Palabras clave:

Artroscopia hombro

Sustancia P

Dolor

Rotura manguito rotador

Capsulitis retráctil

#### R E S U M E N

**Objetivos:** Conocer los niveles plasmáticos del neuropéptido sustancia P (SP) en pacientes con dolor subacromial crónico secundario a enfermedad en el manguito rotador. Evaluar la correlación entre los niveles plasmáticos pre- y postoperatorios de SP, el dolor crónico en el postoperatorio y la rigidez posquirúrgica.

**Métodos:** Estudio prospectivo, controlado, observacional de 60 pacientes consecutivos, tributarios de cirugía artroscópica del manguito rotador bajo bloqueo anestésico interescalénico. En el mismo periodo se incluyeron como grupo control otros 15 pacientes afectados de inestabilidad de hombro sin enfermedad de manguito. La determinación plasmática de SP se realizó preoperatoriamente, alrededor de 2 h después de la cirugía, al día siguiente y 6 semanas después. Se registró el dolor percibido (EVA) y la movilidad a las 6 semanas.

**Resultados:** Los niveles de SP preoperatorios fueron significativamente más elevados en los pacientes intervenidos por enfermedad del manguito rotador respecto a los intervenidos por inestabilidad. En ambos grupos de pacientes se constató un agudo descenso de los niveles de SP en el postoperatorio inmediato. Se ha obtenido una correlación estadísticamente significativa entre la profundidad de la caída postoperatoria de los valores plasmáticos de SP y el dolor referido a las 6 semanas, con o sin rigidez asociada.

**Conclusión:** Los pacientes afectados de dolor, con o sin rigidez asociada, a las 6 semanas de la cirugía artroscópica del manguito rotador pueden presentar una alteración del procesamiento de las vías periféricas y central del dolor como muestran las diferencias en los niveles plasmáticos de SP observadas.

**Nivel de evidencia:** 2A. Estudio prospectivo no aleatorizado.

**Relevancia clínica:** La determinación de los niveles plasmáticos de SP tiene el potencial de ser usada como ayuda en el pronóstico evolutivo y en el tratamiento más adecuados para cada paciente, o incluso usarse en la medición de resultados en estudios.

© 2014 Fundación Española de Artroscopia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [ssastre@clinic.ub.es](mailto:ssastre@clinic.ub.es), [sastre@drsergisastre.com](mailto:sastre@drsergisastre.com) (S. Sastre).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.reaca.2014.12.002>

2386-3129/© 2014 Fundación Española de Artroscopia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Plasma substance P levels and shoulder arthroscopy. Are they useful to prevent postoperative stiffness?

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Shoulder arthroscopy  
Substance P  
Pain  
Rotator cuff tear  
Capsulitis

**Objectives:** To determine the plasma levels of neuropeptide substance P (SP) in patients with chronic subacromial pain due to rotator cuff pathology. To evaluate the correlation between pre and postoperative plasma levels of SP, chronic postoperative pain and postoperative stiffness.

**Methods:** Prospective, controlled, observational study of 60 consecutive patients with rotator cuff pathology undergoing shoulder arthroscopy with interscalene nerve block. An additional 15 patients with instability without cuff pathology were included as control group. Plasma samples were obtained preoperatively, at 2 hours postoperatively, the day after surgery, and 6 weeks later. Visual analog pain scores and range of motion were registered at 6 weeks.

**Results:** Preoperative plasma SP levels in patients with rotator cuff pathology were significantly greater than those in the instability control group. Plasma SP levels were sharply decreased soon after surgery in both groups. A statistical correlation was obtained between the sharp fall of circulating plasma SP levels, immediately after surgery, and pain with or without stiffness 6 weeks later.

**Conclusion:** Patients with pain, with or without stiffness, 6 weeks after arthroscopic surgery for rotator cuff pathology, could have altered peripheral and central pain processing pathways, as suggested by the differences in circulating plasma SP levels observed.

**Level of evidence:** 2A. Non-randomized prospective study.

**Clinical relevance:** Measurement of neuropeptide SP in the clinical setting has the potential of being used as a prognostic aid to guide individual patient treatment or even to be used as a surrogate outcome measure in trials.

© 2014 Fundación Española de Artroscopia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad degenerativa tendinosa del hombro es una de las principales causas de dolor crónico de origen musculoesquelético. La sustancia P (SP) es un neuropéptido involucrado en la transmisión del dolor nociceptivo y que además tiene una acción proinflamatoria sobre el tejido sinovial. La SP también ha sido implicada en la patofisiología de la depresión y la ansiedad, y por tanto, puede tener un importante papel en la frecuente asociación de dolor crónico y ansiedad-depresión. Fibras nerviosas inmunorreactivas a la SP se localizan alrededor de los vasos de la bursa subacromial y en el manguito rotador, habiéndose encontrado relación directa entre dolor y la concentración de SP detectada en estos<sup>1</sup>, pero no existen estudios que relacionen el dolor con la concentración plasmática de SP.

Por otro lado, es conocida la elevada prevalencia de enfermedad degenerativa del manguito rotador en población asintomática, lo que sugiere que podría existir una sensibilización a nivel del sistema nervioso central en determinados individuos relacionada con los mecanismos de activación-inactivación del dolor. Esto explicaría que, frente a una misma lesión anatómica, unos pacientes no requieran atención médica mientras otros sufran dolor y sean tributarios de cirugía.

El objetivo de este estudio es mostrar la evolución de la SP en la reparación artroscópica del manguito rotador e intentar relacionar estos hallazgos con los resultados clínicos y el dolor persistente en el postoperatorio.

## Material y métodos

Se ha estudiado prospectivamente a 72 pacientes operados consecutivamente mediante cirugía artroscópica en nuestro hospital, desde marzo de 2010 hasta abril de 2011, por el mismo cirujano (SS), bajo anestesia general con mascarilla laríngea y bloqueo interescalénico guiado por ECO. Coincidiendo con la analítica preoperatoria, a todos ellos se les extrajo una muestra sanguínea para obtener el nivel plasmático de SP. En 4 de estos pacientes no se pudo determinar dicho valor y fueron retirados del estudio. De los 68 pacientes restantes, 53 eran tributarios de cirugía artroscópica por tendinopatía del manguito rotador, teniendo que realizar alguna técnica de reparación artroscópica del supraespinoso (grupo A) y 15 por inestabilidad glenohumeral (reinserciones complejo capsulolabral inferior por episodios de luxación recidivante de hombro) (grupo B).

Los pacientes del grupo A fueron 33 mujeres y 20 hombres, con una edad media de 63,4 años (45,2-86,3). Los del grupo B

fueron 12 hombres y 3 mujeres, con una edad media de 32,5 años (21,5-57,8).

### Evaluación de los valores de sustancia P

A los 53 pacientes del grupo A) y a 6 del grupo B, además se les tomó una segunda muestra una vez finalizada la cirugía (1-3 h después) y bajo los efectos del bloqueo regional (sin dolor), una tercera a la mañana siguiente (ya recuperado el bloqueo anestésico y, por tanto, con dolor) y una cuarta determinación a las 6 semanas de la cirugía, con el fin de evaluar cómo se modificaba la SP en relación con la cirugía y al dolor percibido por el paciente.

### Determinación de sustancia P

Las muestras plasmáticas se recogieron en tubos conteniendo EDTA, se centrifugaron a 2.600 rpm durante 15 min y se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  en tubos de plástico hasta el momento de su procesamiento. Todas las muestras del mismo paciente se analizaron conjuntamente el mismo día. El método es un inmunoanálisis competitivo en placa. (Los resultados se expresan en  $\text{pg/ml}$ )<sup>2</sup>.

### Evaluación del dolor

Todos ellos fueron evaluados acerca del dolor que presentaban antes de la cirugía, 1-3 h después de la cirugía y al alta hospitalaria (la mañana siguiente a la cirugía) mediante EVA evaluando verbalmente al paciente (0-10). Se realizó otro control solicitando EVA coincidiendo con la visita rutinaria de las 6 semanas y finalmente a los 6 meses. En las 2 últimas se valoró además la movilidad pasiva para detectar capsulitis posquirúrgica. Consideramos a los pacientes del grupo A (manguito) como pacientes afectados de dolor crónico y a los del grupo B (inestabilidad) como grupo control, dado que estos no presentan dolor en el periodo preoperatorio.

### Estudio estadístico

Los datos fueron recogidos y analizados con el programa SPSS (SPSS Windows versión 18.0). Las concentraciones plasmáticas de neuropéptidos entre grupos de pacientes fueron comparadas y analizadas usando la prueba T de Student para datos no pareados. La evolución del valor preoperatorio con cada uno de los valores posteriores se realizó con la prueba T de Student para datos pareados. El nivel alfa de significación se definió como  $p < 0,05$ .

El estudio fue aprobado por el Comité Ético local y los pacientes incluidos firmaron el correspondiente consentimiento informado.

## Resultados

Los valores plasmáticos de SP preoperatoria (SP Pre) han sido significativamente más elevados en el grupo A: 1.149  $\text{pg/ml}$  frente a 765,5  $\text{pg/ml}$  en el grupo B (fig. 1). Los valores plasmáticos de SP fueron determinados: a) preoperatoriamente; b) tras la cirugía pero todavía bajo los efectos del bloqueo anestésico

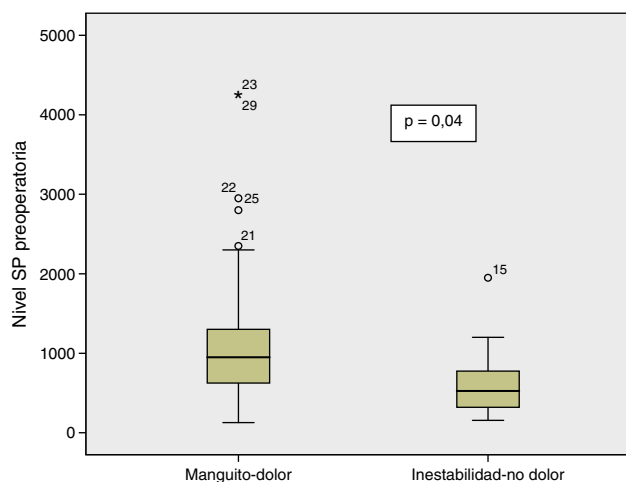


Figura 1 - Valores plasmáticos de SP preoperatoria.

(SP Q); c) al alta hospitalaria, la mañana siguiente a la intervención (SP Q1), y d) a las 6 semanas de la cirugía (SP 6s). En ella se aprecia el descenso del valor de SP bajo los efectos del bloqueo anestésico y su posterior ascenso en el postoperatorio. Si comparamos las curvas que se obtienen en los pacientes del grupo A y del B, se aprecia que este descenso y posterior ascenso del valor de SP es significativamente más acusado en el primer grupo (figs. 2 y 3).

Si, por otro lado, analizamos los valores de manera diferente, agrupando a los pacientes de los grupos A y B, en la visita de las 6 semanas tras la cirugía, se apreció que un total de 43 pacientes no refirieron dolor o solo dolor de baja intensidad ( $< 3$  en la EVA), mientras que otros 25 sí refirieron dolor, con una intensidad  $\geq 3$ . La curva obtenida con los valores de SP en los pacientes que seguían con dolor significativo 6 semanas después de la cirugía (grupo D), muestra diferencias significativas con la que se obtiene en los pacientes que a las 6 semanas ya no tenían dolor (grupo ND). En el primer grupo, el valor de SP cae de forma mucho más acusada tras la cirugía y se recupera al día siguiente con similar intensidad

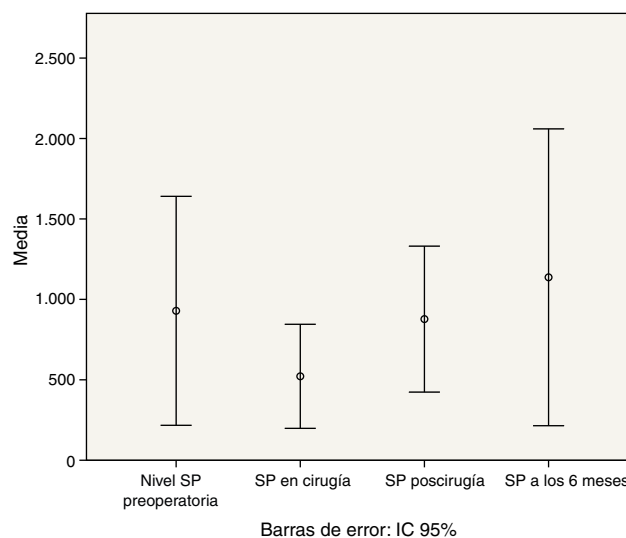
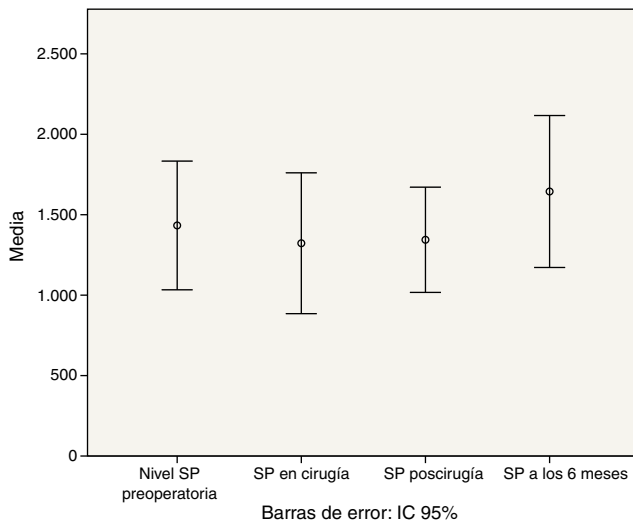


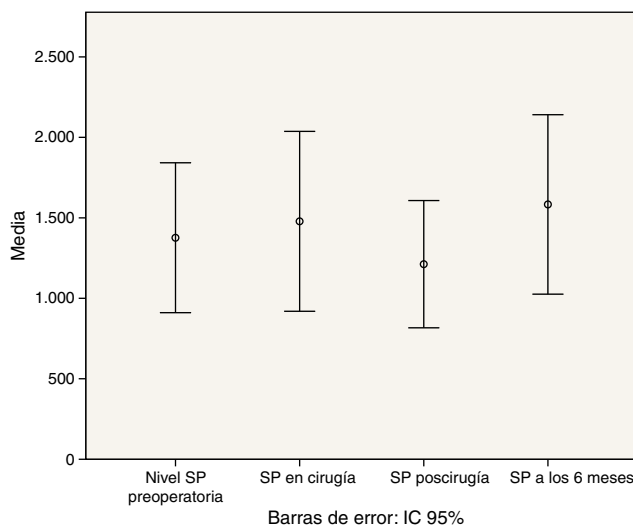
Figura 2 - Grupo A: Enfermedad del manguito rotador.



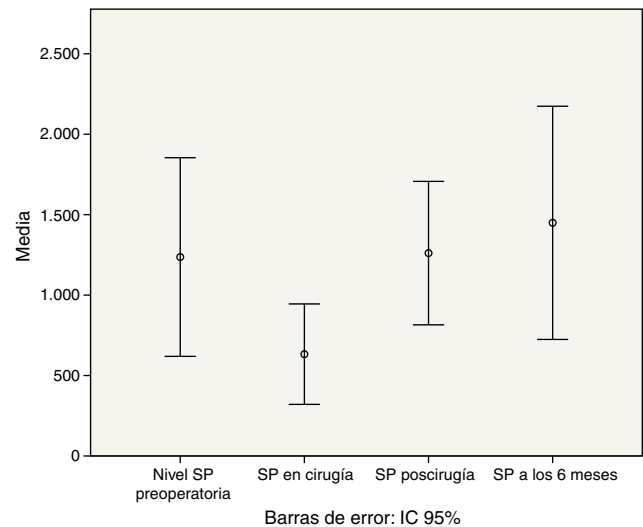
**Figura 3 – Grupo B: Enfermedad del rodete glenoideo (inestabilidad).**

(SP Pre: 1.076; SP Q: 644; SP Q1: 1.242; SP 6s: 1.260). En el segundo grupo no se apreciaron diferencias significativas entre estas 4 determinaciones (SP Pre: 1.102; SP Q: 1.256; SP Q1: 1.202; SP 6s: 1.395) (figs. 4 y 5). Sin embargo, los niveles plasmáticos de SP en el preoperatorio de ambos grupos fueron similares: 1.076 en el grupo D y 1.102 en el grupo ND.

En la evaluación clínica de los 6 meses, 21 de los 24 pacientes que referían dolor a las 6 semanas continuaban con EVA > 3. Además, 6 de estos pacientes (5 intervenidos por roturas del manguito rotador y uno intervenido por inestabilidad) presentaban también limitación de la movilidad pasiva (rotación externa < 30° y/o antepulsión < 100°) compatibles con capsulitis retráctil. Por el contrario, solo un paciente de los 42 que no referían dolor a las 6 semanas presentaba dolor a los 6 meses, diagnosticándose una rotura del supraespinoso, y ninguno de ellos evolucionó a una capsulitis retráctil.



**Figura 4 – Pacientes sin dolor o con EVA < 3 a las 6 semanas (grupo ND).**



**Figura 5 – Pacientes con dolor EVA > 3 a las 6 semanas (grupo D).**

## Discusión

La SP participa en enfermedades inflamatorias del sistema respiratorio, gastrointestinal y musculoesquelético<sup>3,4</sup>. Recientes estudios muestran que cuando los tenocitos se someten a cargas mecánicas estos aumentan la producción de SP, la cual a su vez es uno de los mediadores bioquímicos implicados en el desarrollo de las tendinopatías<sup>5,6</sup>. En el hombro concretamente, distintos trabajos sobre la porción larga del bíceps<sup>7,8</sup> y la bursa subacromial<sup>4,9</sup> concluyen que existe un aumento local de la angiogénesis y la proliferación sinovial probablemente relacionado con la génesis del dolor en las tendinopatías del manguito rotador. La hipótesis de que la tendinosis es una alteración básicamente bioquímica, no mecánica o puramente degenerativa, está cada vez más aceptada<sup>10,11</sup>. Además explicaría la conocida disociación existente entre la sintomatología álgica y la intensidad del daño estructural del tendón. Esta se evidencia tanto porque las roturas parciales son más dolorosas que las completas<sup>1</sup> como por el hecho de que la bursectomía sea en muchas ocasiones efectiva aunque no se acompañe de reparación tendinosa o que las reparaciones tendinosas que fracasan muchas veces tampoco son sintomáticas<sup>12</sup>. Así pues, la cirugía mejoraría la sintomatología tanto porque implica una denervación de nociceptores como porque la reparación tendinosa disminuye la liberación local de agentes irritantes de los nociceptores.

Sin embargo, no existen estudios que relacionen los niveles plasmáticos de SP y el dolor en las tendinopatías. El único estudio sobre los niveles circulantes de SP relacionado con esta enfermedad es el de Franceschi et al.<sup>13</sup>, que muestra también niveles elevados de SP pero en pacientes diagnosticados de capsulitis retráctil 15 meses después de cirugía artroscópica de manguito.

A pesar de que se ha estudiado una cohorte de pacientes no muy amplia, es relevante el hecho de que se han hallado valores plasmáticos de SP Pre significativamente más elevados en los pacientes afectados de enfermedad de manguito respecto a los de inestabilidad. Ello sugiere que nuestra hipótesis de

que los pacientes que se operan por enfermedad de manguito ya presentan una cierta activación del dolor nociceptivo, con anterioridad a la cirugía, puede ser cierta. Para confirmarla con certeza tendría que realizarse la determinación analítica comparando entre grupos más homogéneos en cuanto a edad y enfermedad de base, con pacientes afectados de tendinopatía pero que no vayan a ser intervenidos debido a su escasa sintomatología. Sin embargo, creemos que utilizar como grupo control a los pacientes de inestabilidad, que no sufren de dolor crónico por su enfermedad de base, es una aproximación realista.

La amplia variabilidad de los valores plasmáticos absolutos de SP, que se observa en todos los grupos de pacientes, no permite considerar que una determinación de este valor de forma aislada sea tomada en cuenta como predictiva o diagnóstica de un estado de hiperalgesia y/o capsulitis retráctil posquirúrgica. En el mismo sentido cabe interpretar el similar valor de SP Pre obtenido en los grupos de pacientes con dolor persistente y sin dolor persistente a las 6 semanas.

No se han encontrado otros estudios que hayan realizado determinaciones plasmáticas seriadas de la SP, por lo que las distintas curvas que obtenemos son una contribución original al conocimiento del papel que tienen los péptidos nociceptores en la patofisiología de las tendinopatías. Dichas curvas tienen distintas lecturas según si agrupamos los pacientes por enfermedades o por la persistencia de dolor a las 6 semanas<sup>13</sup>.

Si los agrupamos por la persistencia de dolor, la diferencia entre ambas curvas es muy evidente y estadísticamente significativa. El paciente con dolor persistente (grupo D) muestra un acusado descenso de la SP Q, con el paciente sin dolor por estar bajo los efectos del bloqueo analgésico, respecto del valor preoperatorio de la SP. La elevación de este a la mañana siguiente es igualmente intensa, ya recuperado el bloqueo y percibiendo dolor, no modificándose sustancialmente a las 6 semanas. Por el contrario, el paciente que evoluciona satisfactoriamente sin referir dolor a las 6 semanas muestra una curva totalmente distinta, no produciéndose este acusado descenso y posterior recuperación de los valores de SP, y manteniendo niveles similares en las 4 determinaciones. No encontramos otra explicación plausible que la existencia de un amplio grupo de pacientes (grupo D) que reaccionan al estímulo doloroso de forma extrema, objetivada por la acusada variación de los valores de SP frente al dolor, y que son los pacientes con dolor persistente y evolución menos satisfactoria. Esta respuesta sería anómala frente a la escasa variación de los valores de SP que se aprecia en el grupo de pacientes que evolucionan satisfactoriamente, sin dolor a las 6 semanas (grupo ND). Es evidente que la cirugía no altera los valores de SP puesto que ambos grupos han sido intervenidos de forma similar. El escaso número de pacientes que han evolucionado a capsulitis retráctil no nos permite evaluar si existe una relación entre esta y los valores plasmáticos de SP Pre.

Las limitaciones de este estudio son el número bajo de pacientes admitidos en el estudio, la heterogeneidad de los pacientes incluidos en el grupo de reparaciones del manguito rotador y la ausencia de test funcionales que permitan comparar mejor los resultados obtenidos.

Nuestros resultados muestran que las pautas de analgesia multimodal, introduciendo fármacos que regulan la liberación de neuropéptidos sensoriales, podría mejorar la sintomatología álgica de los pacientes con tendinopatías. Antes de la indicación quirúrgica, quizás podría evitarse la cirugía en los pacientes con tendinopatías en estadios iniciales (estadio II de Neer). En la analgesia posquirúrgica, es posible que la alta frecuencia de pacientes que continúan con dolor varias semanas o meses después se viera reducida.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, Inoue A, Fukuda H. Increased substance P in subacromial bursa and shoulder pain in rotator cuff diseases. *J Orthop Res.* 1998;16:618-21.
- Chard MD, Cawston TE, Riley GP, Gresham GA, Hazleman BL. Rotator cuff degeneration and lateral epicondylitis: a comparative histological study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:30-4.
- Harrison S, Geppetti P. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol.* 2001;33:555-76.
- O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol.* 2004;201:167-80.
- Backman LJ, Fong G, Andersson G, Scott A, Danielson P. Substance P is a mechanoresponsive, autocrine regulator of human tenocyte proliferation. *PLoS One.* 2011;6:e27209.
- Danielson P. Reviving the biochemical hypothesis for tendinopathy: New findings suggest the involvement of locally produced signal substances. *Br J Sports Med.* 2009;43:265-8.
- Alpantaki K, McLaughlin D, Karagogeos D, Hadjipavlou A, Kontakis G. Sympathetic and sensory neural elements in the tendon of the long head of the biceps. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1580-3.
- Singaraju VM, Kang RW, Yanke AB, McNickle AG, Lewis PB, Wang VM, et al. Biceps tendinitis in chronic rotator cuff tears: A histologic perspective. *J Shoulder Elbow Surg.* 2008;17:898-904.
- Yanagisawa K, Hamada K, Gotoh M, Tokunaga T, Oshika Y, Tomisawa M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the subacromial bursa is increased in patients with impingement syndrome. *J Orthop Res.* 2001;19:448-55.
- Scott A, Khan KM, Cook JL, Duronio V. What is «inflammation»? Are we ready to move beyond Celsius? *Br J Sports Med.* 2004;38:248-9.
- Longo UG, Franceschi F, Ruzzini L, Rabitti C, Morini S, Maffulli N, et al. Histopathology of the supraspinatus tendon in rotator cuff tears. *Am J Sports Med.* 2008;36:533-8.
- Flurin PH, Landreau P, Gregory T, Boileau P, Brassart N, Courage O, et al. Arthroscopic repair of full-thickness cuff tears: A multicentric retrospective study of 576 cases with anatomical assessment. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2005;91 Suppl 8:31-42.
- Franceschi F, Longo UG, Ruzzini L, Morini S, Battistoni F, Dicuonzo G, et al. Circulating substance P levels and shoulder joint contracture after arthroscopic repair of the rotator cuff. *Br J Sports Med.* 2008;42:742-5.