

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie Clínica Médica

Volumen 17, Número 3, Mayo 2022

Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

Artículo original

- A - Estudio preliminar de casos y controles de la morfología axial L4-L5 en la hernia de disco
José Aso-Escario, SIIC.....4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - El Efecto de la Combinación de Diclofenac y Vitaminas B (Tiamina, Piridoxina, y Cianocobalamina) para el Tratamiento del Dolor Lumbar: Revisión Sistemática y Metanálisis
Calderón-Ospina C, Nava-Mesa M, Arbeláez Ariza C
Pain Medicine 21(4):766-781, Abr 2020..... 10

- 2 - Eficacia y Seguridad del Tratamiento con Antiinflamatorios no Esteroides y con Opioides para la Artrosis de Cadera y Rodilla: Metanálisis en Red
da Costa B, Pereira T, Jüni P y col.
BMJ 375(2321):1-16, Oct 2021..... 11

- 3 - Tratamientos y Avances en la Lesión del Nervio Periférico: Una Perspectiva de Salud
Lopes B, Sousa P, Maurício A y col.
International Journal of Molecular Sciences 23(2):1-27, Ene 2022..... 12

- 4 - Efectividad y Aceptabilidad de Intervenciones Farmacológicas y no Farmacológicas para la Lumbalgia Crónica Inespecífica: Protocolo para Revisión Sistemática y Metanálisis en Red
Thompson T, Dias S, Ioannidis J y col.
Systematic Reviews 9(1):1-11, Jun 2020..... 15

Novedades seleccionadas

- 5 - Vitamina B y Vitamina E en la Artrosis de Rodilla
Dehghan M
Medicinski Arhiv 69(2):103-106, 2015..... 17

- 6 - Trastornos de Hombros luego de la Cirugía por Cáncer de Mama: Eficacia de los Ejercicios Estructurados
Bruce J, Mazuquin B, Thompson A y col.
Health Technology Assessment 26(15):1-124, Feb 2022..... 18

- 7 - Neurofisiología del Dolor y su Percepción en la Materia Gris Periventricular y Periacueductal
Luo H, Huang Y, Wang S y col.
NeuroImage: Clinical 32:1-10, 2021..... 19

- 8 - Comportamiento Paradójico de la Vitamina D en Pacientes Diabéticos
Ou Y, Liang Z, Yang Y, Zhou Y
Medical Science Monitor 27(931244):1-6, Oct 2021..... 21

- 9 - Alternativas Farmacológicas en el Abordaje del Dolor Neuropático
Plancarte-Sánchez R, Samano-García M, y col.
Gaceta Médica de México 157(3):1-8, Sep 2021..... 22

- 10 - Opciones Terapéuticas para la Osteoartritis
Nowaczyk A, Szwedowski D, Nowaczyk J y col.
International Journal of Molecular Sciences 23(3):1-23, Ene 2022.....23

Contacto directo 25

Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas..... 26

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	6
Anestesiología.....	1, 5
Atención Primaria.....	2, 4, 10
Bioquímica.....	8
Cirugía.....	3, 6
Diabetología.....	8, 9
Diagnóstico por Imágenes.....	A
Educación Médica.....	2, 6
Endocrinología y Metabolismo.....	8
Enfermería.....	1
Epidemiología.....	1, 2, 4
Farmacología.....	1-5, 10, 23
Fisiatría.....	1, 4
Geriatría.....	1, 2, 4, 10
Informática Biomédica.....	A
Kinesiología.....	1, 4, 6, 9
Medicina del Trabajo.....	6
Medicina Deportiva.....	1, 6
Medicina Familiar.....	2, 5, 9, 10
Medicina Farmacéutica.....	1, 2, 9
Medicina Interna.....	1-3, 6, 7, 9, 10
Medicina Legal.....	A
Neurología.....	A, 3, 7, 9
Nutrición.....	8
Obstetricia y Ginecología.....	6
Oncología.....	6
Ortopedia y Traumatología.....	A, 1, 2, 4, 5, 10
Osteoporosis y Osteopatías Médicas.....	4, 5
Reumatología.....	2, 4, 5, 23



Una publicación de la

Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Clínica Médica

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



<https://www.siicsalud.com/cis/td-tm.php>

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo
Ana Clara Bernal
Agustín Álvarez Dengra
Ricardo Cárdenas
Ignacio Ciccarelli

Diego Costa
Carina Elizalde
Iván Fernández Bessone
Julieta Finkelstein
Matías Kunst Michemberg

Néstor López
Daniel Martínez Rubio
Marcela Moris
Alejo Pérez de la Hoz
Graciela Rey

Gabriela Rocas
Daniela Roisman
María del Pilar Villa Clavijo
Ezequiel Zaidel
César Zoni

Selección y Supervisión Científica

Daniela Bordalejo
Raúl Costamagna
Roberto Elizalde
Pedro Forcada
Nery Fures
Juan Gagliardi

Oscar Levalle
Néstor López
José Luis Mansur
Nicolás Masquelet
Amelia Musacchio de Zan
Tomás Orduna

Domingo Palmero
Daniel L. Piskorz
Graciela Rey
Guillermo Roccatagliata
Graciela B. Salis
Ariel Sánchez

Graciela Scagliotti
Edgardo Schapachnik
Marcelo Trivi
José Vázquez
María del Pilar Villa Clavijo
Andrés Zubrzycki

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque,
Daniela Bordalejo, Oscar Bruno,
Carlos Camilo Castrillón, Juan C.
Chachques, Luis A. Colomato (h),
Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo,
Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo
de la Puente, Raúl A. De Los Santos,
Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto
Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán
Falke, Fernando R. Filippini Prieto,
Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María
E. Gómez del Río, Alcides Greca,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Roberto Iérmoli,
Miguel A. Larguía, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso,
Javier Lottersberger, Olindo Martino[†],
Jorge Máspero, Marcelo Melero,
José M. Méndez Ribas, José Milei,
Alberto Monchablón Espinoza, Oscar
Morelli, Amelia Musacchio de Zan,
Angel Nadales, Carlos Nery Costa,
Beatriz Oliveri, Domingo Palmero,
Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo
Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz,
Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata,
Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis,
Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez,
Graciela Scagliotti, Elsa Segura,
Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C.
Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M.
Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que han
redactado los artículos originales. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción
total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Fuentes científicas

Acupuncture & ElectroTherapeutics
Research
American College of
Neuropsychopharmacology
American Scientist
Anais da Academia Brasileira
de Ciências
Annals of Internal Medicine
Annals of Saudi Medicine
Annual Review of Medicine
Archives of Internal Medicine
Artificial Intelligence in
Medicine
Atención Primaria
BMJ
British Journal of Clinical
Practice (BJCP)
British Journal of Hospital
Medicine
British Medical Bulletin
Canadian Medical
Association Journal
Chest
Chinese Medical Journal
Clinical Autonomic Research
Clinical Biomechanics
Clinical Immunology
Clinical Medicine
Critical Care and Resuscitation
Critical Care Medicine
Current Opinion in
Biotechnology
Disease Management &
Health Outcomes
European Journal of Pain
Folha Médica
Gaceta Médica de México
Gender Medicine
Headache
Health and Quality of Life
Outcomes
Health Physics
Hospital Medicine

Hypertension
In Vivo
Indian Journal of Medical
Research
Indian Journal of Medical
Sciences
Indian Journal of Palliative
Care
International Journal of
Clinical Practice
JAMA
Jornal Brasileiro de Medicina
Journal of Clinical
Hypertension
Journal of Clinical Pathology
Journal of Cystic Fibrosis
Journal of Evidence-Based
Social Work
Journal of Experimental
Medicine
Journal of General Physiology
Journal of Internal Medicine
Journal of International
Medical Research
Journal of Laboratory and
Clinical Medicine
Journal of Neuropathic Pain
& Symptom Palliation
Journal of Postgraduate
Medicine
Journal of Sexual Medicine
Journal of Social Work in
End-of-Life & Palliative Care
Journal of the American
Academy of Physician
Assistants (JAAPA)
Journal of the Formosan
Medical Association
Journal of the Indian Medical
Association
Journal of the Royal Society
of Medicine
Kaohsiung Journal of Medical

Sciences
Lancet
Medicina-Buenos Aires
Medicinal Research Reviews
New England Journal of
Medicine
Palliative Medicine
Postgraduate Medical Journal
Promotion & Education
Revista Argentina de Medicina
Revista Brasileira de Medicina
Revista da Sociedade
Brasileira de Medicina
Tropical
Revista de la Asociación
Médica Argentina
Revista de la Facultad de
Medicina
Revista de Medicina Interna
Revista do Instituto de
Medicina Tropical de São
Paulo
Revista Médica de Rosario
Revista Médica del Instituto
Mexicano del Seguro Social
Salud(i)Ciencia
Santo Tomas Journal of
Medicine
São Paulo Medical Journal
Saudi Medical Journal
Scandinavian Journal of
Clinical & Laboratory
Investigation
SIIC Data Bases
Sleep Medicine Reviews
Tohoku Journal of
Experimental Medicine
Topics in Pain Management
Trauma
Tropical Medicine and
International Health
West Indian Medical Journal

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Estudio preliminar de casos y controles de la morfología axial L4-L5 en la hernia de disco

Preliminary case-control study of axial L4-L5 morphology in disc herniation

José Aso-Escario

Médico, Jefe de Neurocirugía, Hospital MAZ Zaragoza, Zaragoza, España

Laura González-García, Médica, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

Fabián Consolini, Médico, Hospital MAZ Zaragoza, Zaragoza, España

Ricardo Arregui-Calvo, Médico, Hospital MAZ Zaragoza, Zaragoza, España

José Vicente Martínez-Quiñones, Médico, Hospital MAZ Zaragoza, Zaragoza, España

Alberto Aso-Vizán, Médico, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/138114

Enviar correspondencia a: José Aso-Escario.
Avenida de la Academia General Militar 74,
50015, Zaragoza, España
jaso@maz.es



Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

One of the questions about disc herniation is the role of genetic and developmental factors in its origin. Provided that shape is a genomic expression, the study of spinal morphology could clarify the importance of these factors. Modern procedures of shape analysis can be helpful in investigating their respective role. In the present work, geometric morphometrics techniques are used to analyze the axial shape of L4-L5 segment in a sample of patients (87 controls vs. 69 herniated cases). Observed shape changes consisted of a shrinking-widening coronal variability, arising from the midst of the canal. Some shape differences between herniated and non-herniated samples were found, involving zygoapophyseal orientation, laminae shape, and canal morphology. The results supported a genetic origin of observed shape changes. Significant changes were identified between males and females. Nevertheless, the main factor in discriminating herniated and non-herniated cases was disc size, which covaried strongly with body weight. Our findings contribute to a better knowledge of morphological variability of L4-L5 segment, and to understand the role of spinal shape in disc herniation as an expression of genetics, along with other acquired variables. Geometric Morphometry offers a new and promising way to study spine morphology and should be more widely used.

Keywords: procrustes superimposition, geometric morphometrics, disc herniation, shape analysis, principal component analysis

Resumen

Una de las cuestiones discutidas es el papel de los factores genéticos y adquiridos en la etiología de la hernia de disco. Como expresión genómica, el estudio de la morfología podría clarificar dicho papel. Las recientes técnicas de morfometría geométrica (análisis Procrustes generalizado y estudio de componentes principales, entre otras) permiten analizar la forma desde un enfoque no euclidiano, brindando una nueva vía de investigación que puede ser aplicada en el raquis. En el presente trabajo empleamos técnicas de morfometría geométrica para analizar la forma axial L4-L5 en pacientes con hernia de disco (n = 69) y controles sanos (n = 87). Se observó una variabilidad de forma a modo de expansión-contracción coronal, a partir del centro del canal medular. Se hallaron diferencias morfológicas entre los controles y las hernias: potenciales factores de riesgo que afectaron principalmente a las láminas y la orientación interapofisaria, condicionando cambios en la morfología del canal. Los resultados apoyan un origen genético de la variabilidad morfológica, con un importante dimorfismo sexual. No obstante, el cambio más relevante para la discriminación la presencia y la ausencia de hernia fue el tamaño del disco, que varió significativamente con el peso. Nuestros hallazgos contribuyen a mejorar el conocimiento morfológico espinal, y a entender el papel de la forma en la hernia de disco, como expresión de la genética, frente a otros factores etiológicos adquiridos. Las técnicas de morfometría geométrica ofrecen una prometedora vía para la investigación de la columna, recomendándose un mayor uso dada la escasez de publicaciones al respecto.

Palabras clave: superposición Procrustes, morfometría geométrica, hernia de disco, análisis de forma, análisis de componentes principales

Introducción

Rohlf definió la forma como la información geométrica que permanece en un objeto cuando se han extraído o normalizado la magnificación, la traslación y la rotación.¹ Hasta hace poco, en biología, para estudiar morfológicamente un espécimen solo podían medirse distancias, ángulos e índices, y compararlos con valores de referencia. La morfometría geométrica ofrece una nueva manera

de estudiar la morfología prescindiendo de las medidas euclidianas.² Este método se basa en describir la forma como un número finito de puntos a lo largo del límite de un objeto. Estos puntos (*landmarks*) caracterizan el espécimen, y su conjunto se denomina "configuración". El problema de la comparación de formas ha sido resuelto recientemente por técnicas como el análisis Procrustes generalizado (APG).³ Mediante este, las configuraciones son

superpuestas y comparadas después de extraer magnificación, rotación y traslación. El método es similar al ajuste por cuadrados mínimos de la regresión estadística. Como resultado, obtenemos una imagen promedio (consenso) que representa la media de las formas analizadas. Esta imagen tiene un centroide, y sus coordenadas se denominan coordenadas Procrustes. El "tamaño del centroide" (la raíz cuadrada de los residuos de cada caso respecto de las coordenadas del consenso) informa acerca del tamaño de los especímenes. La variación de los residuos de las coordenadas de cada forma respecto del consenso puede analizarse mediante estadística multivariada. Ello permite conocer en qué modo cada forma se aparta del consenso y estudiar las relaciones entre dichas modificaciones y otros parámetros biológicos o clínicos (sexo, edad, peso, hernia de disco, etcétera). Así, la forma se incorpora como una variable más al estudio de los parámetros clínicos.

Aquí aplicaremos estas técnicas para encontrar el consenso del segmento L4-L5 axial e investigar si las variaciones de la morfología respecto de este pueden discriminar entre pacientes con hernia de disco y sin hernia de disco. Estudiaremos también el papel que otros parámetros (sexo, peso y edad) desempeñan en la morfología del segmento espinal.

Las técnicas de morfometría geométrica apenas han sido usadas en raquis, ya que son recientes y complejas. Con nuestro estudio pretendemos darlas a conocer y enfatizar su utilidad para estudiar la columna, tanto normal como patológica.

Material y métodos

Estudiamos retrospectivamente una serie de imágenes de resonancia magnética nuclear (RM) consecutivas, realizadas en nuestro hospital durante los últimos tres años. Se seleccionaron en total 156 casos. La indicación fue lumbalgia o ciática. Se excluyeron alteraciones diferentes de la hernia de disco (fracturas, infecciones, neoplasias, etcétera), así como las anomalías transicionales.

Elegimos los cortes axiales L4-L5, estándares en la RM, porque presentan escasa variabilidad adquirida. De particular interés resultó el corte que pasa por la porción más caudal del disco L4-L5, ya que incluye las partes segmentarias más relevantes (disco, articulaciones interapofisarias, láminas y apófisis espinosa). No estudiamos L5-S1 por estar más influido por las variables locales (anomalías transicionales, listesis, etc.). Consideramos que el modelo axial resultaba apropiado y simple para evaluar el uso de la morfometría geométrica en el raquis. Futuros trabajos abordarán la variabilidad sagital y tridimensional.

La secuencia empleada fue T2, ya que se consideró que permitía una buena visualización de las referencias, tanto discales como óseas y articulares.

Los casos fueron divididos en dos grupos. El primero incluyó los pacientes sin evidencia de daño discal en L4-L5. El segundo, agrupó a aquellos con hernia en L4-L5. Para este diagnóstico nos apoyamos en el informe radiológico, cada caso fue revisado por dos especialistas en ortopedia y neurocirugía. La revisión por dos especialistas tuvo por objetivo lograr una mayor precisión en el emplazamiento de los

puntos (*landmarks*). Los casos discordantes se consensuaron mediante la revisión detallada de cada caso. No fue nuestro objetivo analizar los errores interobservador ni intraobservador en estos casos, ya que han sido estudiados ampliamente. Al no tratarse de mediciones sino de emplazamientos de *landmarks*, dichos errores resultaron mucho menos relevantes que en las magnitudes euclidianas. No obstante, el error interobservador medio, calculado con dimensiones euclidianas para cada *landmark*, fue menor del 3%.

Los cortes fueron anonimizados usando el *software* de la RM y almacenados en formato gráfico ".jpg". Posteriormente, se digitalizaron *landmarks* en las imágenes empleando TpsDig2.⁴ Los *landmarks* elegidos constan en la Tabla 1. Se tuvo especial cuidado en el emplazamiento del *landmark* medio del soma posterior para excluir material herniado, colocándolo en la proyección del contorno discal no extruido. Con ello intentamos investigar la forma general del disco, sin incluir la porción herniada.

Las imágenes fueron escaladas mediante TpsDig2,⁴ introduciendo el factor de escala en el fichero digitalizado.

Tabla 1. Puntos (*landmarks*) empleados en el estudio.

Landmark	Descripción
1	Punto más saliente de la apófisis espinosa (en el punto de inflexión de la aponeurosis)
2	Punto de inflexión de la curvatura de la lámina derecha
3	Límite lateral de la interlínea interfacetaria derecha
4	Límite medial de la interlínea interfacetaria derecha
5	Punto medio posterior del conducto medular
6	Límite medial de la interlínea interfacetaria izquierda
7	Límite lateral de la interlínea interfacetaria izquierda
8	Punto de inflexión de la curvatura de la lámina izquierda
9	Punto medio anterior del conducto medular (punto medio posterior del disco)
10	Punto más saliente lateral derecho del disco
11	Punto más saliente anterior del disco
12	Punto más saliente lateral izquierdo del disco

Descripción de los *landmarks* tomados en la digitalización de las imágenes en el corte axial. Nótese que algunos de ellos corresponden a los tipos denominados anatómicos (por ejemplo, los límites de las interlíneas interfacetarias) y otros a los denominados *landmarks* matemáticos (puntos de máxima inflexión laminar, por ejemplo).

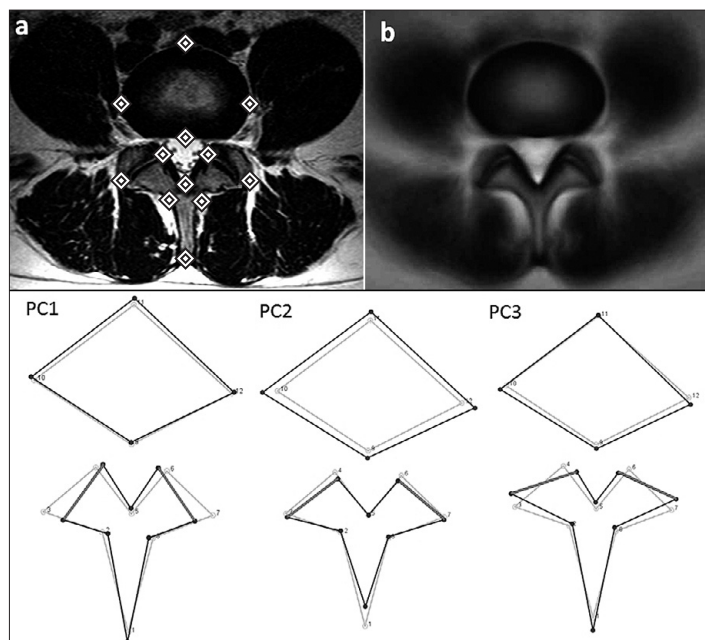


Figura 1. Arriba: *Landmarks* usados en la digitalización (a). Imagen de consenso de todos los casos (b), representando la media de la morfología de toda la serie. Abajo: Componentes principales. El trazo débil muestra el consenso y el trazo fuerte la deformación que representa cada componente. Se ha reforzado la orientación de la interlínea interapofisaria.

Los *landmarks* seleccionados se encuentran en la Figura 1a. En la Figura 1b se muestra el consenso, representando la forma media de todos los casos. Además de las coordenadas de los *landmarks*, en cada fichero se incluyó la edad, el sexo y el peso.

Los ficheros resultantes fueron analizados con los programas MorphoJ⁵ y PAST⁶ para morfogeometría, empleando Gstat⁷ para estadística convencional. Mediante estas aplicaciones se realizó una transformación Procrustes, y un análisis de componentes principales (ACP).

Se usó también un análisis de función discriminante (AFD) para las variables con más de dos categorías, y de variable canónica, para las dicotómicas. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se usó para comprobar la distribución normal en las muestras. Se realizaron comparaciones de las variables de forma con los parámetros no morfológicos mediante regresión múltiple.

Resultados

Variaciones generales de forma

Se investigó en primer lugar la variabilidad general de la muestra completa. Los resultados de los componentes principales (CP) figuran en la Tabla 2. Pueden verse como vectores que representan las modificaciones de forma que muestra los casos respecto del consenso. Cada componente explica un porcentaje de la variación de forma (varianza), según su importancia en la deformación de cada caso respecto del consenso. Así, los CP sirven para identificar las principales variaciones de forma en la muestra completa.⁸

Los tres primeros CP explican alrededor del 60% de la varianza, y los cinco primeros, más del 71%. El significado de los tres primeros consta en la Figura 1. La Figura 2 muestra el primer componente (CP1) como energía de doblado (*thin plate spline*). Este procedimiento permite apreciar los cambios de forma como fuerzas que actúan

sobre una malla que se deforma según el sentido (positivo o negativo) y la magnitud de cada CP.

Así, el primer componente (CP1) representa una ampliación-estrechamiento en sentido coronal del arco posterior, un acortamiento-ampliación de las dimensiones coronales del canal, y una orientación oblicua de la interlínea interapofisaria (INI) en ambos lados, ampliando o reduciendo su ángulo con la línea media. Los valores positivos del CP1 orientan coronalmente la INI, mientras que los negativos lo hacen sagitalmente (Figuras 1 y 2).

En el CP2, los valores positivos significan un acortamiento sagital del arco posterior y una expansión discal; los negativos, una ampliación sagital del arco posterior y reducción de las dimensiones discales. Los valores negativos agudizan el ángulo entre ambas INI (orientación sagital), mientras que los positivos originan un ángulo más obtuso (orientación coronal).

El CP3 se comporta de manera opuesta al CP1; sus valores positivos representan una coronalización de las facetas.

Así, puede decirse que los cambios de forma afectan principalmente la orientación de las carillas interapofisarias y el canal medular, como resultado de una deformación general del segmento en forma de expansión-contracción cuyo origen es el centro del canal.

Sexo

La forma está genéticamente determinada. Cabría esperar, pues, modificaciones dependientes del sexo. Para comprobarlo empleamos un análisis multivariado (MANOVA). Los resultados fueron significativos ($p < 0.001$) y probaron el dimorfismo sexual. Estas diferencias fueron analizadas mediante función discriminante (FDA). Las variaciones se hallan representadas en la Tabla 3 y la Figura 3. Los valores positivos caracterizaron a las mujeres, mientras que los negativos, a los hombres.

Tabla 2. Análisis de componentes principales (ambos grupos).

Componente	Eigenvalues	Varianza (%)	Acumulado (%)
1	0.00268408	37.671	37.671
2	0.00091542	12.848	50.519
3	0.00062558	8.780	59.299
4	0.00049815	6.992	66.291
5	0.00036249	5.088	71.378
6	0.00030592	4.294	75.672

Análisis de los componentes principales (toda la muestra poblacional). Se detallan los valores de los vectores propios o eigenvectores y su contribución a la variabilidad de forma, bien en forma aislada o bien acumulada. Nótese que entre los tres primeros explican alrededor del 60% de la varianza.

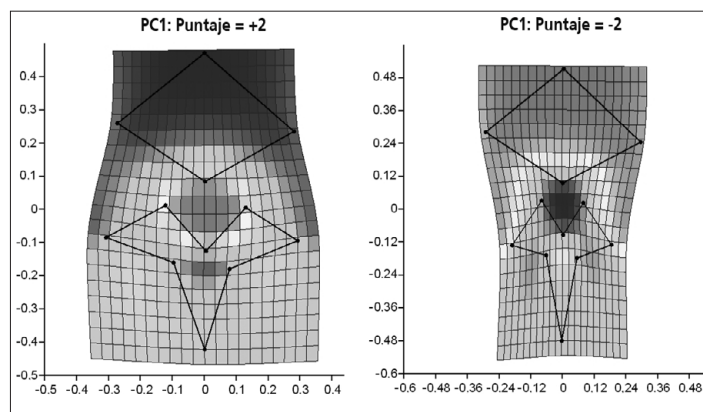


Figura 2. Variaciones de forma extremas (positiva y negativa) en el primer componente principal (CP1). Representa los cambios de forma principales en forma de rejilla (*thin plate spline*), con lo que puede interpretarse visualmente su significado.

Comparación entre presencia y ausencia de hernia

Se encontraron diferencias en los tamaños del centroide entre ambos grupos (ANOVA: media no herniados = 9.593; media herniados = 9.853; diferencia de medias = -0.260; $p = 0.003$). Además, se encontró una diferencia significativa de las medias en el tamaño del centroide entre ambas muestras para la configuración discal aislada (no herniados = 4.6558; herniados = 5.0071; diferencia = -0.3513; $p < 0.00001$). Ello indica mayor expansión de los diámetros globales del disco intervertebral.

Mediante MANOVA/CVA (*múltiple analysis of variance and canonical variate analysis*) se encontró una deformación que discriminó entre el grupo con hernia y el grupo sin hernia ($p < 0.0001$) (Figura 4).

Las variaciones de forma en el grupo sin hernia (Figura 4B) tendieron a mostrar un acortamiento de las dimensiones sagitales del disco y expansión de las láminas y facetas. El resultado fue una ampliación del canal y una ligera sagitalización de las carillas articulares interapofisarias. Los casos con hernias de disco mostraron un canal anteroposterior más reducido y una orientación más coronal de las facetas. Un detalle sorprendente fue que los casos de hernia mostraron un desplazamiento anterior del

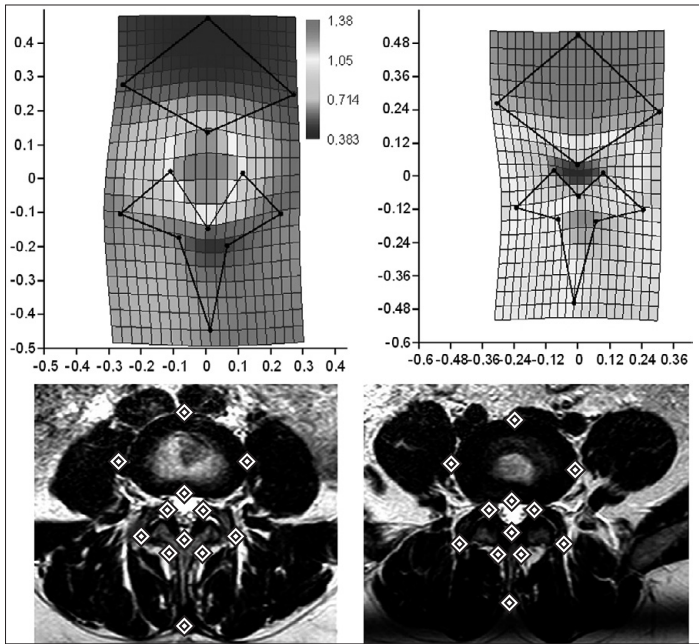


Figura 3. Análisis de variable canónica que muestra los principales cambios de forma observados entre hombres (derecha) y mujeres (izquierda). Los cortes axiales (abajo) son ejemplos de mujer (izquierda) y hombre (derecha).

Tabla 3. Análisis de función discriminante (sexo).

Diferencia de medias			
Distancia Procrustes	0.02440001		
Distancia de Mahalanobis	1.5362		
T-cuadrado:	71.3312		
p (paramétrico):	< 0.0001		
Valores de p para test de permutación (1 000 permutaciones):			
Distancia Procrustes	0.0330		
T-cuadrado:	< 0.0001		
Tabla de clasificación			
Mediante la función discriminante			
Verdadero	Clasificado en:		
Grupo	Hombre	Mujer	Total
Hombre	89	26	115
Mujer	9	32	41
Mediante validación cruzada:			
Verdadero	Clasificado en:		
Grupo	Hombre	Mujer	Total
Hombre	79	36	115
Mujer	15	26	41

Análisis de función discriminante (sexo). Las variaciones de forma axial caracterizaron bien el sexo, de tal manera que al emplear la función discriminante clasificó acertadamente por su forma un elevado número de casos. Aunque este tipo de ecuaciones tienen más interés forense que clínico, revela la aportación de las técnicas de morfometría geométrica para caracterizar la morfología vertebral y su variabilidad.

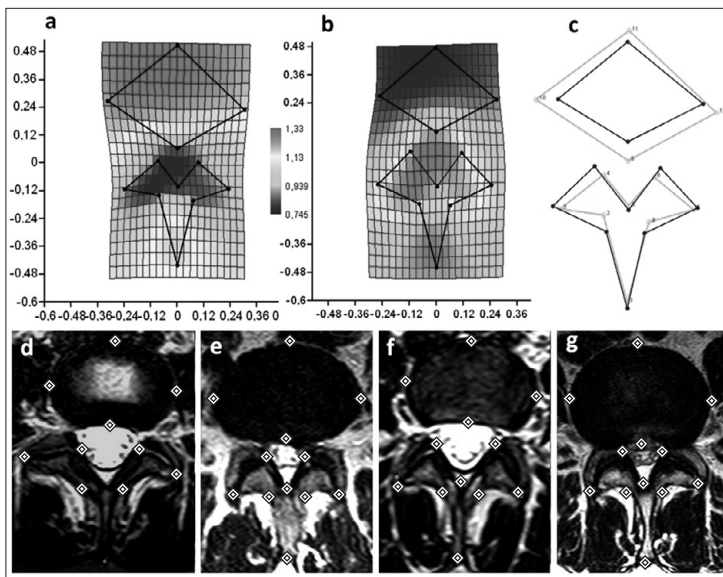


Figura 4. Variación principal de forma entre la muestra con hernia (línea exterior en "c") y sin hernia (línea interior) (análisis de variable canónica). Las imágenes inferiores muestran casos clasificados sin hernia por la variable canónica (d y f) y con hernia (e y g). Pueden apreciarse los cambios de forma en orientación de interapofisarias y láminas.

respectivamente; $p = 0.0224$). Se halló una correlación positiva entre el tamaño del centroide de la configuración discal y el peso (r de Pearson = 0.5761; $p = 0.0001$), pero no se encontraron relaciones entre las variaciones de forma del arco posterior y el peso.

Los resultados tampoco mostraron covariación entre el componente principal de forma que discriminó entre los grupos con hernia y sin hernia, y el peso. La regresión entre el componente de variable canónica y el peso solo predijo el 3.854% de la suma de cuadrados (test de permutación: $p = 0.0146$).

Edad

Se encontró una diferencia significativa entre las medias de ambas muestras (hernia vs. sin hernia) (45.8 vs. 40.26 años) (ANOVA: $p < 0.0001$). No obstante, las variaciones de forma no se correlacionaron con la edad. No se identificó, tampoco, asociación entre la edad y la variación de la morfología discal ni del arco posterior aisladamente.

punto máximo de inflexión anterior de la curva de la lámina. Este detalle podría suponer un componente o marcador genéticamente derivado en esta población.

La ecuación discriminante predijo apropiadamente el 82.7% de los casos sin hernia, el 85.50% de las hernias y el 90% del total.

La forma aislada del disco no mostró cambios que permitieran discriminar entre ambos grupos (con hernia y sin hernia).

Peso

Encontramos diferencias entre las subpoblaciones con hernia y sin hernia (ANOVA: 73.36 kg y 80.82 kg,

Discusión

Abordaje euclidiano frente al morfogeométrico

La morfología del raquis ha atraído el interés clínico debido a sus relaciones con la estenosis de canal. Así, todos los trabajos han empleado morfometría euclidiana, proporcionando dimensiones críticas para el diagnóstico de estenosis.⁹⁻¹¹ Otros han estudiado la forma vertebral para ayudar en la orientación de los tornillos pediculares,¹² empleando magnitudes euclidianas. En lugar de esta aproximación, nosotros empleamos morfometría geométrica. No proporcionamos alores de corte para la estenosis. Tratamos de conocer la variación de la forma del segmento. Bajo este enfoque, la averiguación del

consenso y el estudio de cómo cada caso se aparta de él son los objetivos principales. Así, consideremos dos casos con puntuaciones opuestas en el CP1, alejadas de la forma promedio. Una de ellas representará la máxima deformación en sentido positivo, y la otra, en sentido negativo. En un lado tendríamos la forma coronalmente más estrecha y en el otro la más amplia. El primer caso tendría también la orientación de las INI más sagital, mientras que el segundo tendría la más coronal. Entre estas formas "extremas" se hallarían las demás configuraciones, según la magnitud del componente y su sentido positivo o negativo.

Este enfoque nos permite situar cada caso en un punto de un *continuum* que va desde un extremo del componente hasta el otro. Se trata de una forma nueva de pensar, progresando a una recreación de la morfología vertebral diferente de la euclidiana, lo que puede ser útil a la hora de estudiar un caso, con diversas finalidades: diseño y colocación de implantes, estudio de dimorfismo sexual, modelos para elementos finitos, etcétera.

Factores genéticos

Se ha dicho que la incongruencia en las articulaciones interapofisarias (AIA) puede originar cambios discales degenerativos, lo que sugiere que los ángulos intervertebrales anormales pueden condicionar inestabilidad y degeneración.¹³ También se afirma que la asimetría facetaria es un signo de hernia discal en niños y adolescentes, lo que subrayaría la existencia de un factor genético predisponente.¹⁴ Recientemente se ha comunicado que los pacientes con hernia de disco tienen asimetría y sagitalización de las facetas, y que esas alteraciones son más evidentes en las personas de talla baja.¹⁵ Otros indican que la porción más cefálica de las carillas está orientada más sagitalmente, mientras que la caudal lo está más coronalmente en pacientes con espondilolistesis degenerativa.¹⁶

Estos y otros trabajos¹⁷ son útiles por apoyar una base genética, principalmente en la estenosis del canal y en la espondilolistesis degenerativa, pero no demuestran que la orientación facetaria esté relacionada con la hernia de disco.

Nuestros resultados no apoyan que la sagitalización se asocie con mayor incidencia de hernia de disco. Al contrario, en la muestra herniada el principal hallazgo morfológico fue la expansión discal y el desplazamiento anterior del punto de máxima inflexión en la curva laminar posterior, junto con una ligera coronalización de las INI. En sentido parecido se pronuncian otros investigadores, para quienes habría mayor riesgo de cambios degenerativos en las facetas orientadas más coronalmente, debido a las mayores fuerzas de tracción dentro de la articulación.¹⁸ Nuestros hallazgos sugieren que los cambios de forma en las carillas interapofisarias observados en la hernia de disco parecen más genéticamente determinados que adquiridos. Además de las modificaciones de las AIA, la variación principal de forma observada en la muestra semejó una expansión-estrechamiento desde el centro del canal medular. Es un hallazgo interesante si consideramos que el desarrollo vertebral depende de influencias de estructuras axiales, como la notocorda y el tubo neural.¹⁹

Algunos trabajos señalan la influencia genética para explicar las diferencias de morfología en la estenosis.²⁰ Clínicamente, los pacientes con estenosis congénita presentan menor edad, menos cambios degenerativos y múltiples niveles afectados. Radiológicamente, estos pacientes tienen una longitud pedicular más corta y menor área axial del canal.²¹ Otros trabajos sugieren que la morfología espinal tiene una correlación familiar evidente,²²

y que el rango de movilidad de la columna lumbar tiene una sustancial influencia genética.²³

Nuestros resultados están en la línea de estos hallazgos, revelan una deformación central simétrica que sugiere un origen genético. Es conocido que la parte ventral del esclerotomo contribuye a la formación del cuerpo y disco vertebrales. Además, la apófisis espinosa deriva de las células del esclerotomo entre la epidermis dorsal y el tubo neural. Aunque su origen permanece todavía por clarificar,²⁴ se ha postulado que se desarrolla a partir de la parte dorsal del tubo neural;^{25,26} sin embargo, los factores que definen las propiedades dorsales de un esclerotomo permanecen desconocidos.²⁷ En el inicio de la formación vertebral, las células del esclerotomo lateral migran dorsalmente para formar los pedículos y las láminas.²⁸ Tanto la formación como la diferenciación de los somitas dependen de señales procedentes de la notocorda.²⁹ Esta estructura está centrada en la parte medial de la porción posterior del futuro cuerpo vertebral.

En consecuencia, una teoría de expansión-contracción genéticamente determinada resulta atractiva para explicar las deformaciones encontradas. Así, un componente CP1 negativo produciría configuraciones tendientes a la estenosis, lo que contribuye a explicar la morfología de las estenosis congénitas. Así, los canales CP1 negativos constituirían un modelo en el que los factores congénitos serían el principal determinante, independientemente de los cambios degenerativos que pudieran añadirse.

Un apoyo adicional para la base genética de la variabilidad de forma procede del dimorfismo sexual. En las mujeres, el componente morfológico de discriminación es muy parecido al CP2. Tienen a tener una morfología más estilizada sagitalmente con un canal que semeja un triángulo isósceles. Los hombres muestran un ensanchamiento sagital del disco y una configuración más estrecha de toda la vértebra, tendiendo el canal a ser un triángulo equilátero. En la literatura hay información mixta sobre si existen diferencias entre ambos sexos en lo relativo a la forma lumbar.³⁰

Respecto de la diferencia entre la presencia de hernia y la ausencia de hernia, el principal hallazgo, además del tamaño del disco, apunta a una configuración más estrecha del canal en la población con hernia, producida por láminas más cortas sagitalmente y más excavadas, y un emplazamiento más anterior y coronal de las INI. Estos factores parecen también genéticamente determinados.

Todas estas variaciones de forma pueden ayudar también en la planificación de las instrumentaciones pediculares, ya que permiten estudiar qué configuración se aproxima el caso, así como en identificaciones forenses, dado el dimorfismo sexual encontrado.

Factores adquiridos

En cortes sagitales se han comunicado modificaciones de forma vinculadas con la edad.³¹ Algunos trabajos encontraron que la orientación coronal de las facetas se correlaciona negativamente con la edad.³² Nuestros resultados indican que los cambios de forma axial que discriminan entre la población herniada y no herniada se correlacionan muy débilmente con la edad. Respecto del peso, covaría con el tamaño del disco pero no con los cambios de forma axial que discriminan entre pacientes con hernia y los controles sanos. Así, la influencia del peso como factor de riesgo en la hernia de disco resulta de un cambio de tamaño (expansión global), no de una modificación de la forma axial. Probablemente, esta expansión deriva de un aplanamiento global, lo que sugie-

re que la hernia de disco se produce en un contexto de colapso vertical-expansión axial de todo el disco, subrayando el papel del peso en este fenómeno. Una de las insuficiencias del presente estudio es que se basa en cortes axiales. No obstante, la visión sagital está más influida por la postura,³³ lo que puede constituir una ventaja.

Futuro

Recientemente, se han desarrollado sistemas de reconocimiento de formas para automatizar el diagnóstico por imágenes de las afecciones discales.³⁴ Estos trabajos se centran en la forma y la textura del disco. Nuestros resultados sugieren que es posible discriminar entre discos herniados y no herniados con precisión por morfometría geométrica, lo que puede orientar el desarrollo del diagnóstico automatizado. También se ha comunicado la utilidad de la morfometría geométrica en el análisis de implantes espinales,³⁵ lo que abre una vía nueva a la investigación que nosotros hemos explorado en estudios de espaciadores interespinosos.³⁶

Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones del estudio es que no hemos incluido la talla como variable a considerar en el presente trabajo. Es sabido que el sobrepeso depende de esta, además del peso. Creemos que, al tratarse de cortes axiales, la influencia de la talla resulta escasamente relevante. En estudios sobre morfología sagital de columna, la talla tendría mayor importancia, aunque podría quedar reflejada por el tamaño del centroide. En un estudio preliminar que estamos realizando en cortes sagitales de columna lumbar, hemos observado que la talla se correlaciona fuertemente con el tamaño del centroide. Este hallazgo tiene un enorme interés para los cálculos antropométricos y, muy en particular, con finalidad forense. En el presente trabajo hemos preferido no incluir este parámetro en aras de no incrementar la ya de por sí compleja metodología de análisis y por su escasa relevancia

al tratarse de cortes axiales. Otra de las limitaciones tiene que ver con la elección de un corte axial solamente para realizar los cálculos. Sin embargo, nada impide que futuros trabajos se puedan extender al análisis a multicortes o reconstrucciones tridimensionales. Nuestro estudio pretende ofrecer, principalmente, una visión preliminar de las prometedoras aplicaciones de la morfogeometría en el estudio del raquis y, por ello, hemos preferido adoptar un modelo simple para explorar la metodología y sus posibilidades.

Por último, las indicaciones de la RM fueron siempre por lumbalgia, por lo que, a pesar de la cuidadosa revisión efectuada, para garantizar la indemnidad discal L4-L5, no podemos considerar los casos "sin hernia de disco" como controles completamente sanos. Son necesarias investigaciones más detalladas sobre este aspecto.

Conclusiones

Se identifican variaciones de forma axial en el segmento L4-L5 que afectan en particular la orientación de las articulaciones interapofisarias, láminas y canal medular.

El disco intervertebral, excluyendo la porción herniada, no mostró cambios de forma pero sí de tamaño axial en la población herniada, relacionados con el peso corporal.

La principal diferencia entre los pacientes con hernia y sin hernia fue la expansión discal circunferencial, y, en menor grado, los cambios en la orientación interapofisaria y la excavación laminar. Ello apoya la existencia de una lesión discal global en la hernia y subraya la importancia del peso. La forma del arco posterior no covarió con la edad ni con el peso, lo que apoya un origen genético de los cambios.

Los cambios de forma axial L4-L5 parecen estar genéticamente determinados y pueden intervenir, si bien modestamente, en el riesgo de padecer hernia discal. En apoyo de ello, se halla el dimorfismo sexual observado.

Se propone un mayor uso de las técnicas de morfogeometría para investigar el raquis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Lista de abreviaturas y siglas

APG, análisis Procrustes generalizado; RM, resonancia magnética nuclear; ACP, análisis de componentes principales; AFD, análisis de función discriminante; CP, componentes principales; INI, interlínea interapofisaria; FDA, función discriminante; AIA, articulaciones interapofisarias.

Cómo citar este artículo

Aso-Escario J, González-García L, Consolini F, Arregui-Calvo R, Martínez-Quñones JV, Aso-Visán A. Estudio preliminar de casos y controles de la morfología axial L4-L5 en la hernia de disco. Trabajos Distinguidos Clínica Médica 17(3):4-9, May 2022.

How to cite this article

Aso-Escario J, González-García L, Consolini F, Arregui-Calvo R, Martínez-Quñones JV, Aso-Visán A. Preliminary case-control study of axial L4-L5 morphology in disc herniation. Trabajos Distinguidos Clínica Médica 17(3):4-9, May 2022.

Autoevaluación del artículo

Se afirma que, para la correcta interpretación de la morfometría de las lesiones de las hernias discales lumbares, pueden requerirse modelos de morfometría geométrica no convencional.

¿En qué se basan las técnicas de morfometría geométrica aplicadas en el análisis de las imágenes de la columna vertebral?

A, Estudio de elementos no euclidianos; B, Análisis de distancias; C, Análisis de ángulos; D, Estudio de relaciones entre distancias; E, Estudio de índices entre medidas.

Corrobore su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/138114

Conexiones temáticas

Los informes de Trabajos Distinguidos se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



▶ Podrá consultar la bibliografía completa ingresando en <https://www.siicsalud.com/dato/experto.php/138114>

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - El Efecto de la Combinación de Diclofenac y Vitaminas B (Tiamina, Piridoxina, y Cianocobalamina) para el Tratamiento del Dolor Lumbar: Revisión Sistemática y Metanálisis

Calderón-Ospina C, Nava-Mesa M, Arbeláez Ariza C

Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

[Effect of Combined Diclofenac and B Vitamins (Thiamine, Pyridoxine, and Cyanocobalamin) for Low Back Pain Management: Systematic Review and Meta-analysis]

Pain Medicine 21(4):766-781, Abr 2020

La terapia combinada de diclofenac con vitaminas B podría tener una superioridad analgésica en comparación con la monoterapia con diclofenac en el tratamiento de la lumbalgia aguda.

El dolor lumbar (DL) es un trastorno frecuente cuya prevalencia global en adultos es de aproximadamente el 12%. Según el *Global Burden of Disease Study* el DL es una de las causas principales de discapacidad en el mundo. El tratamiento farmacológico de primera línea para la lumbalgia generalmente consiste en el uso de paracetamol o antiinflamatorios no esteroides (AINE), pero su uso está limitado por diversas reacciones adversas. Los estudios sugieren un efecto analgésico de la tiamina, la piridoxina y la cianocobalamina (TPC) en monoterapia, y también cuando se combina con AINE, particularmente diclofenac, de manera sinérgica.

El objetivo de la presente revisión fue determinar los efectos del diclofenac combinado con TPC en comparación con la monoterapia con diclofenac para el tratamiento del DL.

Métodos

Los autores de la presente revisión realizaron búsquedas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en las bases de datos Medline, Embase, LILACS y los registros de ensayos clínicos de Cochrane, entre otras fuentes. Se incluyeron todos los ECA que se realizaron en pacientes de cualquier edad con DL agudo o crónico; primario o secundario; de intensidad leve, moderada o grave; y de naturaleza nociceptiva, neuropática o nociplástica. El tratamiento de interés fue el diclofenac combinado con TPC por cualquier vía de administración contra el diclofenac en monoterapia, para el tratamiento del DL. El resultado primario fue la interrupción prematura de la medicación debido al alivio completo del dolor. Los resultados secundarios incluyeron la disminución de la intensidad del dolor de acuerdo con una medida de la escala analógica visual (EAV), la aparición de eventos adversos y la satisfacción de los participantes. Se utilizó la metodología *Grading of Recommendations*

Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para evaluar la calidad de los resultados obtenidos. El riesgo de sesgo fue evaluado con respecto a la asignación al azar, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento, los datos de resultado incompletos, los informes selectivos y otros sesgos. Además se realizó un metanálisis de efectos aleatorios para examinar a los pacientes con DL agudo (n = 1108 adultos), junto con un análisis de sensibilidad posterior.

Resultados

Se incluyeron cinco estudios en pacientes con DL en la síntesis cualitativa. Cuatro de estos estudios en pacientes con DL agudo se incluyeron en el primer metanálisis. La dosis de diclofenac varió de 25 mg/8 h a 150 mg/d, dividida en dos o tres dosis. Las dosis de tiamina y piridoxina variaron de 50 mg/12 h a 150 mg/12 h para cada uno de estos compuestos. Las dosis de cianocobalamina variaron de 0.25 mg/8 h a 1 mg/12 h. Todos los estudios incluyeron pacientes mayores de 18 años. La prueba de sensibilidad basada en el riesgo de sesgo, con tres estudios de calidad moderada a alta, encontró que la terapia combinada de diclofenac más TPC se asoció con una reducción significativa en la duración del tratamiento de alrededor del 50% en comparación con la monoterapia con diclofenac (*odds ratio* [OR]: 2.23, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.59 a 3.13, $p < 0.00001$).

Todos los estudios incluidos en la presente revisión informaron una mayor reducción del dolor evaluada por EAV en el grupo de terapia de combinación en comparación con diclofenac como monoterapia. Debido a que solo dos estudios informaron la aparición de efectos adversos asociados con el tratamiento, no se realizó un metanálisis para los eventos adversos totales. No se encontraron diferencias en el perfil de seguridad, la tolerancia y la satisfacción del paciente entre el grupo tratado con diclofenac combinado con TPC y el grupo tratado con monoterapia con diclofenac.

Conclusiones

Según la presente revisión sistemática y metanálisis la terapia combinada de diclofenac con TPC podría tener una superioridad analgésica en comparación con la monoterapia con diclofenac en la lumbalgia aguda. El efecto más significativo de la combinación de diclofenac con las vitaminas B en el tratamiento del DL parecería ser la reducción en duración del tratamiento. Sin embargo, no hay pruebas suficientes para recomendar esta terapia en otros tipos de dolor debido a la escasez de estudios de alta calidad.

2 - Eficacia y Seguridad del Tratamiento con Antiinflamatorios no Esteroides y con Opioides para la Artrosis de Cadera y Rodilla: Metanálisis en Red

da Costa B, Pereira T, Jüni P y colaboradores

Li Ka Shing Knowledge Institute of St Michael's Hospital, Toronto, Canadá

[Effectiveness and Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Opioid Treatment for knee and Hip Osteoarthritis: Network Meta-analysis]

BMJ 375(2321):1-16, Oct 2021

El tratamiento tópico con diclofenac (70 a 81 mg por día) sería eficaz y más seguro debido a la menor exposición sistémica, y debería considerarse una alternativa de primera línea en pacientes con artrosis de rodilla.

La artrosis de cadera y rodilla es una enfermedad frecuente en pacientes de edad avanzada. La artrosis se asocia con dolor y con reducción considerable de la función articular y de la calidad de vida; además, aumenta el riesgo de mortalidad por cualquier causa. Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) por vía tópica u oral, el paracetamol y los opioides son los fármacos de primera línea para el tratamiento de la artrosis.

Según un estudio de los Estados Unidos, el 65% de los pacientes con artrosis recibe tratamiento con AINE y el 71% es tratado con opioides para el alivio del dolor; las prescripciones de opioides para el alivio del dolor musculoesquelético han aumentado en un 70% entre 2001 y 2019.

En el Reino Unido, el 84% de los pacientes con diagnóstico de artrosis entre 2000 y 2015 recibieron opioides; las prescripciones también aumentaron considerablemente en los últimos años.

La información global sugiere que los opioides y los AINE se asocian con mejoras similares del dolor y la función física; sin embargo, los opioides se acompañan de más efectos adversos. Siete de 10 recomendaciones en una guía reciente para el uso de opioides en pacientes con dolor no asociado con cáncer hacen referencia a la reducción del daño relacionado con el uso de estos fármacos. De hecho, además de los efectos adversos agudos, como las náuseas, los vómitos y la sedación, la utilización prolongada de opioides podría aumentar el riesgo de fracturas, de eventos cardiovasculares, y de dependencia.

La prevalencia de trastorno asociado con el uso de opioides ha aumentado en un 23% entre 2005 y 2015 en todo el mundo, a pesar de todos estos hechos, los opioides siguen siendo fármacos comúnmente indicados para el alivio del dolor en pacientes con artrosis en los Estados Unidos, el Reino Unido, Canadá y Australia.

En revisiones sistemáticas previas se refirieron la eficacia de los AINE y de los opioides para el tratamiento del dolor en la artrosis. Sin embargo, en estos estudios se consideraron grupos de dosis y clases de fármacos, de modo que no ha sido posible establecer conclusiones precisas acerca de la menor dosis posible, asociada con eficacia apropiada. En este contexto, el objetivo del presente metanálisis en red fue determinar la eficacia

y la seguridad de diferentes preparados y dosis de AINE, opioides y paracetamol para el tratamiento de la artrosis de cadera y de rodilla, a partir de toda la evidencia disponible de alta calidad en estudios clínicos aleatorizados.

Métodos

Para la presente revisión sistemática con metanálisis de estudios clínicos aleatorizados, los trabajos publicados hasta 28 de junio de 2021 se identificaron mediante búsquedas en el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Medline, Embase, diferentes agencias de regulación y *ClinicalTrials.gov*. Se incluyeron artículos publicados en inglés, en los cuales se analizaron 100 pacientes o más por grupo de tratamiento con AINE, opioides o paracetamol para el tratamiento de la artrosis de cadera o rodilla. El criterio principal de valoración fue el alivio del dolor; la recuperación de la función articular y los efectos adversos fueron criterios secundarios de valoración. Se determinó el riesgo de sesgo; para el metanálisis se aplicaron modelos bayesianos de efectos aleatorios. Se estimaron los efectos para los diferentes tratamientos activos, respecto de placebo.

Resultados

Se identificaron 192 artículos con 102 829 pacientes en los cuales se analizaron distintos preparados activos o dosis (68 para los AINE, 19 para los opioides y 3 para el paracetamol).

Cinco AINE para uso por vía oral (diclofenac 150 mg/día, etoricoxib 60 y 90 mg/día y rofecoxib 25 y 50 mg/día) tuvieron $\geq 99\%$ probabilidades de ejercer efectos más pronunciados sobre el dolor, respecto del efecto mínimo clínicamente relevante considerado en cada caso.

El tratamiento tópico con diclofenac (70 a 81 y 140 a 160 mg/día) se asoció con $\geq 92.3\%$ probabilidades, en tanto que la totalidad de los opioides tuvo $\leq 53\%$ de probabilidades de ejercer efectos superiores al efecto mínimo clínicamente relevante en relación con la reducción del dolor.

El 18.5%, 0% y 83.3% de los tratamientos con AINE por vía oral, con AINE por vía tópica y con opioides, respectivamente, se asociaron con riesgo aumentado de interrupción del tratamiento por los efectos adversos; el 29.8%, 0% y 89.5%, en el mismo orden, se asociaron con riesgo aumentado de cualquier efecto adverso.

La terapia con oximorfona (80 mg/día) fue la que se asoció con el índice más elevado de interrupciones por efectos adversos (51%) y por cualquier efecto adverso (88%).

Conclusión

Los resultados del presente metanálisis sugieren que el etoricoxib (60 mg por día) y el diclofenac (150 mg



Información adicional en www.siiisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

por día) serían los antiinflamatorios más eficaces para el alivio del dolor y la mejoría de la función articular en pacientes con artrosis. Sin embargo, estos tratamientos probablemente no sean apropiados para pacientes con comorbilidades o para el tratamiento prolongado, por los efectos adversos. El tratamiento tópico con diclofenac (70 a 81 mg por día) sería eficaz y más seguro debido a la menor exposición sistémica y debería considerarse una alternativa de primera línea en pacientes con artrosis de rodilla. Los beneficios clínicos de los opioides no son superiores a los riesgos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/168857

3 - Tratamientos y Avances en la Lesión del Nervio Periférico: Una Perspectiva de Salud

Lopes B, Sousa P, Maurício A y colaboradores

Tecnologias e Agroambiente (ICETA) da Universidade do Porto, Porto, Portugal

[Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective]

International Journal of Molecular Sciences 23(2):1-27, Ene 2022

Este trabajo reseña los avances en el tratamiento de las lesiones del nervio periférico, especialmente en lo que respecta a células madre mesenquimales y biomateriales, tratamientos nuevos y prometedores que, con mayor estudio, pueden proveer mejores resultados en un futuro cercano.

El sistema nervioso periférico es una red compleja de nervios que integran, de manera funcional, distintas partes del cuerpo con el sistema nervioso central, y que resulta de la combinación de las raíces dorsal y ventral originadas a nivel de la espina dorsal.

Un porcentaje de las lesiones nerviosas periféricas se asocian con malos objetivos funcionales, incapacidad de recuperación del nervio y pérdida de la función motriz y sensitiva, además de atrofia muscular y dolor crónico, entre otros.

El objetivo del presente estudio fue enfocarse en la lesión del nervio periférico (LNP) y detallar los tratamientos y avances logrados en la regeneración del nervio periférico, especialmente en lo que respecta a células madre mesenquimales y biomateriales.

Tipos de lesiones y cicatrización

Luego de la lesión, el crecimiento axonal se coordina por múltiples factores, como el infiltrado de células inmunitarias y la regeneración neurovascular, entre otros.

Los axones de la porción distal empiezan a deteriorarse a partir de un mecanismo denominado deterioro walleriano, que ocurre a partir de un flujo de calcio extracelular hacia el axón.

Tratamientos quirúrgicos

La LNP de pequeña brecha (menor de 1 cm), la neurorrafia es el tratamiento de elección, con sutura de las porciones distales y proximales. Otra estrategia es el uso de sutura con sellador de fibrina, un crioprecipitado rico en fibrinógeno que, en combinación con proteínas, facilitan la angiogénesis, la contracción de la herida y la síntesis de colágeno. Esta técnica disminuye el riesgo de daño y las respuestas inflamatorias.

En el caso de LNP de brecha grande, mayores de 3 cm, en lesiones críticas y proximales, la estrategia del autoinjerto es la elección, con toma de nervio de otras regiones, como sural, superficial o femoral cutánea como posibles ubicaciones donantes. Esta técnica permite un ambiente estimulante y permisivo, con moléculas de adhesión y factores neurotróficos que promueven la regeneración del nervio, aunque presenta limitaciones como morbilidad del sitio de donación y necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales, entre otros.

Cuando la brecha nerviosa supera el tamaño crítico, con más de 3 cm, y la longitud del injerto excede la posibilidad de autoinjerto, pueden considerarse opciones como donante cadavérico como aloinjerto. Esta técnica tiene varias desventajas, como un período de 18 a 24 meses de terapia inmunosupresora posimplante, entre otras.

Entre los abordajes emergentes para la fusión axonal, una de las técnicas es la unión de tejidos por fotoquímica, que consiste en el corte de cada región coaptada, seguido de una tinción por un material fotoactivo y el uso de radiación láser.

Otra técnica de fusión es el uso de polietilenglicol para la unión de los extremos de los axones, que debe ser realizada rápidamente después de la lesión para tener resultados positivos.


Tratamientos no quirúrgicos

Generalmente los métodos quirúrgicos y no quirúrgicos se combinan, pero el porcentaje de éxito en la LNP y en las lesiones con brecha grande (mayor de 3 cm) es incierto.

El papel del ejercicio está establecido como favorable, y permitiría el crecimiento del axón y los cambios fenotípicos en la arquitectura periférica.

La estimulación eléctrica se utiliza frecuentemente como tratamiento, dado que la estimulación a baja frecuencia puede tener un efecto positivo en la regeneración del nervio. La combinación de este método con la actividad física, como correr en cinta, tiene efectos beneficiosos, aunque es importante que el rango de frecuencia sea seleccionado correctamente, dado que las frecuencias más altas puede deteriorar y exacerbar eventos atrofícos a nivel muscular.

Otro método no quirúrgico es la estimulación magnética, que activaría la regeneración periférica al aumentar el número y diámetro de los axones regenerados para promover la recuperación funcional;

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de
Trabajos Distinguidos
de Clínica Médica



Ingresa a

www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

sin embargo, esta técnica no está totalmente comprendida.

La terapia de fotobiomodulación es un método con láseres de bajo nivel de espectro infrarrojo, que sería no invasivo y aumentaría la síntesis de ADN y ARN.

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento de nervios son moléculas de liberación natural durante el proceso de lesión, por lo que la adición de estos factores es otro tipo de abordaje terapéutico, de aplicación compleja, por lo que es clave su administración en dosis pequeñas y precisas.

Células madre mesenquimales

Las células madre mesenquimales promueven al regeneración mediante la señalización a través del contacto célula a célula y la diferenciación celular, entre otras. Estas células pueden obtenerse a partir de tejido adiposo, pulpa dental o médula ósea.

En la regeneración del nervio periférico desempeñan un papel importante por su habilidad de producir y liberar factores neurotróficos que inducen el crecimiento, además de su capacidad de autorrenovación, entre otras.

Las células madre de médula ósea son de las más estudiadas, y pueden producir y secretar factores neurotróficos y de la matriz extracelular que aumentan la regeneración y la angiogénesis. En estudios en roedores, la aplicación de esas células en combinación con conductos y trasplante de nervios demostraron aumento de la regeneración axonal.

Las células madre derivadas de tejido adiposo pueden ser recolectadas por liposucción, que es un método menos invasivo y que permite mayores cantidades, con capacidades de diferenciación y proliferación muy superiores que otras fuentes; además, presentan baja inmunogenicidad. Otra ventaja es que la ubicación y edad del donante no influyen el efecto terapéutico, lo que las convierte en una alternativa atractiva en medicina regenerativa.

Las células madre de pulpa dentaria se obtienen de premolares y terceros molares impactados extraídos odontológicamente; presentan capacidades de plasticidad, autorrenovación y alta frecuencia de proliferación.

Por su parte, el cordón umbilical es una fuente importante de células madre, y pueden ser recolectadas de manera no invasiva. Tendrían menor expresión de HLA-1 y mayor efecto paracrino, entre otras características, que las vuelven capaces de regeneración potencial axonal y del nervio periférico.

Terapia génica

El objetivo principal de la terapia génica en la LNP es aumentar la regeneración axonal; la técnica más eficiente de regeneración nerviosa es la administración de genes, como por ejemplo la inyección de un vector viral, que sería muy exitosa en la transducción genética del nervio ciático en ratas.

Es un método prometedor para la administración de factores neurotróficos especializados.

Tratamiento farmacológico

Los corticoides son una opción posible en la lesión nerviosa. Un estudio demostró que la administración de corticoides orales aumenta la recuperación motora y sensitiva después de una LNP iatrogénica, y actuarían mediante inhibición del crecimiento fibroblástico y migración y acción fagocítica de granulocitos.

La eritropoyetina ha demostrado propiedades neuroprotectoras a nivel central y periférico. También, tendría un efecto positivo en el índice de función del nervio ciático en ratas y ratones luego de lesiones traumáticas.

La 4-aminopiridina es un bloqueante de los canales de potasio que tiene la capacidad de aumentar la excitabilidad de la membrana. Luego de una lesión, podría aumentar la capacidad de recuperación funcional global y la velocidad de conducción nerviosa.

Tratamiento nutricional

El aporte suplementario con vitamina B6 mitigaría los síntomas neuropáticos, mientras que la vitamina B12 aumentaría el número de células madre y promovería la regeneración axonal por remielinización. El ácido ascórbico favorecería la mielinización de los axones periféricos, tanto *in vivo* como *in vitro*. Componentes fenólicos como la curcumina son poderosos neuroprotectores. Se observaron buenos resultados en cuanto a la recuperación de la función nerviosa y remielinización, con la administración de curcumina a altas dosis.

Conductos nerviosos

Los conductos nerviosos son estructuras tubulares tisulares diseñadas por ingeniería, que actuarían como un puente entre las terminales proximales y distales del nervio lesionado, elaborados con biopolímeros naturales o sintéticos. Permitirían el apoyo trófico y estructural de las terminales nerviosas y brindaría apoyo al recrecimiento de los axones a lo largo del conducto.

Avances y conductos nerviosos de última generación

Recientemente, la aplicación de la impresión 3D facilitó la fabricación de conductos nerviosos que permiten reproducir una estructura en tres dimensiones que se asemeja a la matriz extracelular natural. No obstante, tiene algunas limitaciones, como la baja resolución y la velocidad de impresión, entre otras. Por este motivo, la impresión en 4D es uno de los métodos de última generación para esta técnica, y podría facilitar la fabricación de estructuras que puedan modificar su forma.

Cuantificar la regeneración luego de la LNP

Se han desarrollado métodos para la medición de la recuperación nerviosa motora en animales. Es común que en la LNP se manifiesten cambios en la marcha. Varios exámenes funcionales pueden asistir en la evaluación de la recuperación motora,

y son fundamentales para comprender el potencial terapéutico de algunos tratamientos.

Conclusiones

Los autores concluyen en que la LNP es una enfermedad que afecta la calidad de vida de múltiples personas y conlleva déficits motores y sensitivos. Consideran, además, que existen nuevos y prometedores tratamientos y abordajes que, con mayor estudio, pueden proveer mejores resultados en un futuro cercano, por lo que es necesario seguir investigando para lograr un tratamiento ideal para la LNP.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169955

4 - Efectividad y Aceptabilidad de Intervenciones Farmacológicas y no Farmacológicas para la Lumbalgia Crónica Inespecífica: Protocolo para Revisión Sistemática y Metaanálisis en Red

Thompson T, Dias S, Ioannidis J y colaboradores

University of Greenwich, Londres; University of York, York, Reino Unido; Stanford University, Stanford, EE.UU.

[Efficacy and Acceptability of Pharmacological and Non-pharmacological Interventions for Non-specific Chronic Low Back Pain: A Protocol for a Systematic Review and Network Meta-analysis]

Systematic Reviews 9(1):1-11, Jun 2020

La lumbalgia inespecífica crónica es la lumbalgia más común y con mayor cantidad de consultas médicas. Se analizaron la efectividad y la aceptabilidad de los distintos tratamientos disponibles.

La lumbalgia es la principal causa de discapacidad prolongada en todo el mundo, y la segunda razón para la consulta médica. Se estima que la lumbalgia tiene una prevalencia del 80% a lo largo de la vida de una persona. El tipo más común de lumbalgia es la inespecífica, en la que no existe una causa identificable.

Si bien los episodios agudos de lumbalgia inespecífica mejoran en las primeras 6 semanas, el dolor puede persistir por más de 12 semanas en entre el 24% y el 61% de los pacientes. Este tipo de lumbalgia crónica representa un enorme costo económico, entre tratamientos médicos y farmacológicos, y pérdida de productividad laboral. La lumbalgia crónica se asocia con deterioro de la calidad de vida, de la movilidad y de la capacidad funcional cotidiana, lo que lleva a aislamiento social, discapacidad y depresión.

El tratamiento de la lumbalgia crónica está en gran parte dirigido a reducir los síntomas dolorosos, para lo que se utilizan recursos farmacológicos y no farmacológicos. Una revisión reciente de guías internacionales de práctica clínica mostró que los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y el ejercicio se recomiendan universalmente, mientras que la utilización de otros tratamientos (opioides, paracetamol,

antidepresivos, miorrelajantes, fisioterapia, acupuntura, entre otros) es ampliamente variable. Para los autores del presente metaanálisis, la situación parece reflejar la debilidad en la evidencia disponible sobre la efectividad de muchas combinaciones de tratamientos.

El metaanálisis en red (MER) proporciona un método poderoso para evaluar simultáneamente múltiples intervenciones, reuniendo y analizando datos provenientes de estudios de efectividad de diferentes tratamientos. El MER incorpora evidencia indirecta (efectividad de dos tratamientos distintos comparados cada uno con un placebo) cuando no están disponibles estudios de comparación directa. Además, el MER puede combinar evidencia directa e indirecta en el mismo análisis de efectividad.

El objetivo de este proyecto de MER es evaluar la efectividad y la aceptabilidad de intervenciones terapéuticas para pacientes con lumbalgia crónica. El proyecto se denomina *Study of Pain Interventions using Network meta-Analysis: Low-back pain (SPINAL)*.

Diseño y métodos

El protocolo del MER fue elaborado en concordancia con las recomendaciones *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA)*, desarrolladas por el grupo Cochrane. Los criterios de elegibilidad fueron definidos sobre la base de la estructura PICOS (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study design*).

Población e intervenciones

El MER incluirá estudios sobre pacientes ≥ 18 años con lumbalgia inespecífica (criterios diagnósticos predefinidos), persistente por ≥ 12 semanas. Los criterios de exclusión abarcan lumbalgia de causa específica (infección, cáncer, fracturas), lumbalgia aguda, dolor radicular (ciática) y puntaje de dolor < 4 (escala de 0 a 10).

Serán incluidos estudios sobre intervenciones terapéuticas avaladas por alguna de las 15 guías de práctica clínica seleccionadas. No serán incluidos trabajos sobre tratamientos con plantas medicinales o con estrategias terapéuticas invasivas (inyecciones intraespinales, denervación por radiofrecuencia, estimulación profunda de la médula espinal o del cerebro, entre otras). Los tratamientos se agruparán según clases de intervención mediante un modelo bayesiano jerárquico. Las clasificaciones se harán principalmente por mecanismo de acción, y cuando este sea desconocido o incierto (por ej. acupuntura) el tratamiento constituirá una clase propia. Los estudios a incluir tendrán un comparador (placebo, no intervención o intervención simulada).

Criterios de valoración

Los criterios de valoración primarios del MER serán: 1) intensidad del dolor (escala numérica o visual analógica de 0 a 10 en períodos definidos), y 2) aceptabilidad (proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por cualquier causa). Se computarán para

la aceptabilidad los *odds ratios*, los riesgos relativos, la diferencia de riesgos absolutos y el número necesario a tratar. Un paciente será considerado respondedor moderado si muestra una reducción entre 30% y 50% del puntaje de dolor inicial, y respondedor sustancial si la reducción es $\geq 50\%$, de acuerdo con las recomendaciones *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT). La magnitud del efecto se estimará mediante la diferencia de medias en los puntajes de dolor, antes del tratamiento y después de este.

Los criterios de valoración secundarios incluirán: 1) capacidad funcional, evaluada con el *Oswestry Disability Index* (ODI), el *Roland-Morris Disability Questionnaire* (RMDQ) u otras herramientas especificadas; 2) calidad de vida relacionada con la salud (HQOL, por su sigla en inglés); 3) evaluación subjetiva del paciente o del médico sobre el grado de mejoría producido por el tratamiento. Los resultados serán comparados con la diferencia de medias, con conversión de escalas cuando sea necesario.

Serán priorizados los datos obtenidos bajo la premisa de la intención de tratar, aunque se incluirán los análisis por protocolo, con imputación de datos faltantes por el método de repetición de la última observación.

Selección de estudios

Las bases de datos para búsqueda de estudios serán Medline, Embase, Central CINAHL, LILACS, PsycINFO, Clinical-Trials.gov y *WHO Clinical Trials Registry*. Serán consultadas también las bases de datos de las agencias gubernamentales de medicamentos de Estados Unidos y de Europa. Serán incluidos datos de investigaciones no publicadas, para reducir el sesgo de publicación.

Solamente se incluirán en el MER los ensayos controlados y aleatorizados (ECA). En los estudios con cruzamiento de tratamientos, se tomarán en cuenta en el MER solo los datos de la primera parte del estudio, previos al cruzamiento. No se aplicarán restricciones de idioma a los trabajos a incluir.

La relevancia de los estudios será determinada en forma independiente por dos investigadores. El riesgo de sesgos será estimado con la herramienta recomendada por el grupo Cochrane, y la influencia de los potenciales sesgos será considerada en los análisis de sensibilidad y de metarregresión. La fortaleza de los datos del MER será estimada por análisis bayesiano del umbral. Para la consistencia de los resultados de cada estudio individual se considerarán las características demográficas y clínicas de los pacientes, la heterogeneidad y los análisis de sensibilidad.

Metanálisis en red

Los autores llevarán a cabo un MER sobre un modelo bayesiano de inferencia, para estimar los efectos relativos de los tratamientos, sobre la base de la evidencia directa (estudios comparativos directos) y de la evidencia indirecta (2 tratamientos frente a un mismo comparador). Se analizarán en forma separada

y en forma conjunta los tratamientos farmacológicos y los no farmacológicos, para detectar diferencias en los resultados finales.

La efectividad relativa de los distintos tratamientos será modelada como función del desempeño del tratamiento frente a un placebo, en un gráfico de bosque; el orden posicional de las medias, con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se utilizará para determinar el ordenamiento jerárquico de los tratamientos. Los parámetros del modelo se estimarán por una simulación de Monte Carlo con cadenas de Markov, y su distribución posterior será derivada de funciones de verosimilitud binomiales y normales. La heterogeneidad intratratamiento será estimada por heterogeneidad de las desviaciones estándar, y la heterogeneidad intraclase, por la distribución uniforme de la probabilidad *a priori*. La elección de un modelo de efectos aleatorios o de efectos fijos será definida de acuerdo con el ajuste de los datos al modelo *Deviance Information Criteria* (DIC).

La evaluación de la consistencia de los resultados de los estudios se hará con el modelo de efectos de medias no relacionadas. En caso de encontrar inconsistencias, será aplicado un abordaje de bifurcación de nodulos para identificar los posibles sitios de la inconsistencia, con repetición posterior de la metarregresión para evaluar la desaparición de la inconsistencia.

La heterogeneidad dentro de cada comparación de tratamientos será examinada con diagramas de bosque, a partir de metanálisis por pares, para identificar visualmente los valores atípicos. El estadístico I^2 se utilizará también para estimar la heterogeneidad real; este indica la proporción de variación global de la magnitud del efecto que se asume como debida a una heterogeneidad genuina ($I^2 > 60\%$ indica variación moderada a grande en las magnitudes de los efectos, que debe explorarse con metarregresión). La prueba de la Q de Cochran se utilizará también para detectar heterogeneidad.

La fortaleza de los hallazgos será sometida a análisis de sensibilidad, en los que serán removidos los estudios: a) con alto riesgo de sesgos; b) con imputaciones; c) en los que se asumió arbitrariamente la lumbalgia como inespecífica; d) en los que se utilizaron dosis de los fármacos alejadas de las recomendadas por la mayoría de las guías clínicas.

Discusión

Los autores sostienen que los resultados derivados de este MER aportarán datos importantes para los clínicos que asisten a pacientes con lumbalgia inespecífica crónica. Estos datos ayudarán a desarrollar un abordaje terapéutico de mayor precisión en el contexto clínico cotidiano. Los autores consideran que los resultados de este MER serán de considerable interés para clínicos, pacientes, académicos, responsables de elaboración de guías clínicas y desarrolladores de políticas de salud.



5 - Vitamina B y Vitamina E en la Artrosis de Rodilla

Dehghan M

Medicinski Arhiv 69(2):103-106, 2015

La artrosis es uno de los problemas articulares crónicos más prevalentes y puede dar por resultado la incapacidad crónica por dolor grave, especialmente cuando afecta la cadera o la rodilla. Puede anticiparse un incremento progresivo de la prevalencia de la artrosis, debido a una mayor expectativa de vida, a los hábitos sedentarios de vida y a la tasa de obesidad creciente.

El tratamiento de la artrosis incluye analgésicos y múltiples estrategias no farmacológicas para mejorar la función física. En la actualidad, los analgésicos más utilizados son los antiinflamatorios no esteroides (AINE), como el diclofenac. Este se emplea para el tratamiento de afecciones reumáticas, dado que inhibe las prostaglandinas en forma altamente significativa, pero puede producir efectos colaterales indeseables, como cefaleas, mareos, exantemas, edemas, daño renal y hepático, lo que limita su uso clínico. Varios complementos vitamínicos se utilizan también para el tratamiento de la artrosis y de otras enfermedades dolorosas, como la polineuropatía, la degeneración vertebral, las enfermedades reumáticas y el dolor postamigdalectomía. El complejo de vitaminas B (B1: tiamina, B3: niacina, B12: cobalamina) se utiliza por sus efectos analgésicos y antiinflamatorios directos y por promover el efecto analgésico del diclofenac. Los estudios han mostrado una disminución del consumo de diclofenac cuando se administra junto con el complejo de vitaminas B. La vitamina E es una vitamina liposoluble, presente en la membrana celular. La vitamina E neutraliza el peróxido de hidrógeno y protege a la membrana celular de la peroxidación. El tocoferol alfa es la forma con mayor actividad biológica, y la forma que existe en mayor cantidad en el organismo.

El objetivo del autor del presente estudio fue determinar la eficacia de la vitamina B y de la vitamina E para la analgesia de pacientes con artrosis de rodilla, en comparación con el diclofenac.

Se trató de un estudio prospectivo, aleatorizado y con doble enmascaramiento, realizado entre 2013 y 2014, en 120 pacientes derivados a un centro especializado, con diagnóstico de artrosis de rodilla. Se incluyeron pacientes de entre 30 y 60 años, con diagnóstico de artrosis primaria de rodilla hecho por un especialista, mediante criterios diagnósticos estandarizados. Los criterios de exclusión comprendieron artrosis secundaria de rodilla, artritis infecciosa, enfermedad inflamatoria de la rodilla, artritis por cristales de ácido úrico, tumores intraarticulares, fractura o inestabilidad de la rodilla, cirugía de rodilla en los últimos 12 meses, administración intraarticular de medicamentos, dolor irrelevante (escala analógica visual [EAV] menor de 3), embarazo, alteración sensitiva de los miembros inferiores, enfermedades

concurrentes graves (enfermedad metabólica, accidente cerebrovascular, hipertensión no controlada, gastritis o úlcera gastroduodenal, insuficiencia renal) y contraindicaciones para recibir vitamina B o vitamina E.

Luego de firmar el consentimiento informado, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a uno de 3 grupos. El grupo 1 recibió diclofenac y complejo de vitamina B; el grupo 2 recibió diclofenac y vitamina E; el grupo 3 recibió diclofenac y un placebo. Los pacientes fueron examinados en 3 oportunidades, al inicio del estudio, al día 14 y al día 21, y se completó un cuestionario específico, que contenía variables demográficas, una escala EAV, una escala tipo Lickert para la valoración subjetiva del dolor (ausencia, leve, moderado, intenso, muy intenso) y una escala WOMAC para evaluar rigidez matinal y desempeño físico. La escala WOMAC ha sido validada y su confiabilidad ha sido confirmada en varios trabajos. Los datos del estudio fueron analizados mediante estadísticas descriptivas (media \pm desviación estándar [DS], porcentajes y rangos), prueba de chi al cuadrado, análisis de la varianza (ANOVA) y ANOVA para mediciones repetidas.

De los 120 pacientes iniciales, 12 se retiraron del estudio (4 del grupo 1, 5 del grupo 2 y 3 del grupo 3). Se analizaron los datos correspondientes a los 108 pacientes restantes. El grupo 1 estuvo compuesto por 38 pacientes (edad: 46.7 ± 8.3 años; hombres: 44.7%; mujeres: 55.3%). El grupo 2 estuvo integrado por 35 pacientes (edad: 47.5 ± 8.9 años; hombres: 37.1%; mujeres: 62.9%). El grupo placebo estuvo compuesto por 37 pacientes (edad: 46.4 ± 8.7 años; hombres: 42.9%; mujeres: 57.1%). No hubo diferencias significativas entre los grupos para la edad, la distribución por sexo, el estado civil y el índice de masa corporal. Hubo mayor proporción de empleados públicos en el grupo placebo, pero sin alcanzar significación estadística. Se encontró una proporción significativamente mayor de alfabetización en el grupo placebo, en relación con el grupo 1 y con el grupo 2 ($p = 0.032$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los índices de dolor al inicio del estudio. En la segunda visita, la función articular en las 48 horas previas fue menor en el grupo 2 que en el grupo 1 y que en el grupo placebo ($p = NS$). No se detectaron diferencias significativas entre los grupos en la evaluación del dolor, la rigidez matinal ni la funcionalidad, en la tercera visita.

La disminución del dolor por la escala EAV, la intensidad del dolor, la rigidez articular y la función articular en las 48 horas previas mejoraron significativamente en los 3 grupos, entre la primera visita y la tercera visita (ANOVA para mediciones repetidas: $p = 0.001$). La mejoría de la rigidez matinal fue similar en los 3 grupos. La disminución de la escala



+ Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

EAV y la mejoría de la función en las 48 horas previas fue mayor en el grupo 1 que en los otros 2 grupos ($p = 0.008$), al igual que la disminución en la intensidad global del dolor ($p = 0.019$). Los pacientes del grupo 1 presentaron también un mayor puntaje de satisfacción con el tratamiento, aunque esta variable no alcanzó significación estadística.

La artrosis, una de las enfermedades con mayor prevalencia en todo el mundo, puede involucrar muchas articulaciones, incluida la de la rodilla. Los AINE, y entre ellos el diclofenac, son los fármacos de primera línea para el tratamiento de la artrosis. La utilización de estos fármacos se ve limitada por sus efectos adversos y sus riesgos de toxicidad, especialmente gastrointestinal y renal. El estudio actual fue llevado a cabo para establecer si el agregado de vitamina del complejo B o de vitamina E podían potenciar los efectos analgésicos del diclofenac. Los pacientes recibieron tratamiento con diclofenac más un placebo (grupo placebo), con diclofenac más vitamina B (grupo 1) y con diclofenac más vitamina E (grupo 2). Los resultados del estudio mostraron que los 3 grupos tuvieron mejoría al día 21 del estudio. El descenso del puntaje en la escala EAV de dolor fue mayor para el grupo con vitamina B, lo mismo que el descenso en la escala de intensidad del dolor, en comparación con los otros 2 grupos. Estudios anteriores habían indicado que la combinación de diclofenac con vitaminas del grupo B tenía mejores resultados analgésicos que el diclofenac solo. Los resultados de estas investigaciones llevaron a un cambio en la conducta clínica de tratamiento, ya que el agregado del complejo de vitamina B es una práctica sencilla y barata para lograr el alivio del paciente.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto del complejo de vitamina B sobre el dolor y la inflamación en estudios de laboratorio. La vitamina podría potenciar el efecto de la noradrenalina o aumentar su disponibilidad, así como incrementar la actividad de la 5-hidroxitriptamina (serotonina), que actúa como un inhibidor de la transmisión del dolor. Un estudio *in vitro* mostró que los efectos analgésicos y antiinflamatorios de la vitamina B se relacionan con un mecanismo similar al de los opioides, mediado por la liberación de óxido nítrico; en el estudio se halló que el efecto analgésico de la vitamina B12 fue mayor que el de la vitamina B6, y el de ésta, mayor que el de la vitamina B1.

Más recientemente, los efectos de la vitamina E y del sulfato de glucosamina sobre el dolor fueron comparados en pacientes con artrosis de rodilla. Después de 6 meses de tratamiento, ambos grupos mostraron mejoría considerable en las escalas de dolor y de funcionalidad, sin diferencias significativas entre ambos tratamientos. El estudio concluyó que la administración oral de 400 mg diarios de vitamina E contribuía a disminuir los síntomas en pacientes con artrosis de rodilla, sin efectos colaterales significativos. Sin embargo, otra investigación, que analizó la administración de vitamina E frente a un placebo, no mostró una reducción significativa del dolor o de la rigidez matutina. No se ha ofrecido aún una explicación plausible para la acción de la vitamina E en la artrosis.

Una hipótesis reciente relaciona el efecto con la actividad del tocoferol alfa frente a los radicales libres del oxígeno y frente a la peroxidación lipídica.

En conclusión, el agregado de vitamina del complejo B o de vitamina E al tratamiento con diclofenac en la artrosis de rodilla ofrece la posibilidad de potenciar el efecto analgésico y antiinflamatorio sin efectos adversos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/151205

6 - Trastornos de Hombros luego de la Cirugía por Cáncer de Mama: Eficacia de los Ejercicios Estructurados

Bruce J, Mazuquin B, Thompson A y colaboradores

Health Technology Assessment 26(15):1-124, Feb 2022

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres del Reino Unido; cada año se diagnostican más de 55 000 nuevos casos. La incidencia de cáncer de mama ha aumentado en un 20% desde la década de 1990, pero a pesar de ello, los índices de supervivencia mejoraron considerablemente como resultado de los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento.

En el Reino Unido, la supervivencia de pacientes con cáncer de mama se duplicó en el transcurso de las últimas cuatro décadas; en la actualidad, alrededor de ocho de cada diez pacientes con cáncer de mama invasivo sobreviven diez años o más. Sin embargo, los tratamientos son complejos y dañinos, con efectos adversos que persisten en el largo plazo.

La cirugía (mastectomía y cirugía con preservación de la mama) con quimioterapia o radioterapia representa la modalidad terapéutica estándar para pacientes con cáncer de mama. La terapia se selecciona sobre la base de criterios clínicos, el estadio tumoral, la diseminación linfática y la preferencia de las enfermas. Los procedimientos destinados a preservar la mama, en combinación con radioterapia total de la mama, permiten lograr el control de la enfermedad con morbilidad mínima. Se ha demostrado que este tipo de intervenciones son igual de eficaces que la mastectomía, en términos de la supervivencia global a largo plazo, en pacientes con cáncer de mama temprano. La cirugía conservadora seguida de radioterapia mejora la calidad de vida y la satisfacción de las enfermas. La biopsia del ganglio centinela es decisiva para establecer el estadio de la enfermedad y para reducir la necesidad de extirpación de los ganglios linfáticos axilares.

No obstante, la cirugía y la radioterapia pueden afectar la función de la articulación del hombro y del brazo, con restricción del movimiento, compromiso de la fuerza y limitaciones funcionales. La morbilidad de los brazos se asocia fuertemente con la magnitud de la extirpación de ganglios linfáticos axilares.

El estudio *Prevention of Shoulder Problems* (PROSPER) se diseñó con la finalidad de determinar la eficacia de programas supervisados tempranos de ejercicios,

respecto de los cuidados habituales, para la prevención de trastornos musculoesqueléticos del hombro en pacientes sometidas a cirugía por cáncer de mama. El estudio fue realizado por el *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment (HTA)*.

El estudio tuvo un diseño pragmático de dos grupos, aleatorizado y controlado. Se llevó a cabo en instituciones de nivel secundario con pacientes de 18 años o más con diagnóstico de cáncer de mama y con riesgo alto de presentar trastornos de hombros, luego de la cirugía.

Todas las pacientes recibieron material educativo; las asignadas al grupo activo participaron en un programa de entrenamiento físico temprano y estructurado (tres a seis sesiones con ejercicios de fuerza, actividad física y cambios conductuales). El criterio principal de valoración fue la función de las extremidades superiores a los 12 meses de la cirugía, valorada con el cuestionario *Disabilities of Arm, Hand and Shoulder*. La función (subescalas del *Disabilities of Arm, Hand and Shoulder*), el dolor, las complicaciones (por ejemplo el linfedema), la calidad de vida relacionada con la salud, valorada con el *EuroQol-5 Dimensions* y con el *Short Form Questionnaire* de 12 secciones, la actividad física, y la utilización de recursos para la salud fueron criterios secundarios de valoración.

Entre 2016 y 2017 se reclutaron 392 pacientes en 17 centros de cáncer de mama del Reino Unido: 196 enfermas recibieron cuidados habituales y 196 fueron asignadas, también, al programa de ejercicios. Las participantes tenían 58.1 años en promedio (entre 28 y 88 años); la mayoría (83%) había sido sometida a extirpación de ganglios linfáticos axilares y el 81% recibió radioterapia. El 92% de las pacientes asignadas al grupo activo participaron en, al menos, una sesión del programa y el 73% completó tres o más sesiones de fisioterapia.

Se comprobaron mejoras más importantes de la función del brazo en las mujeres asignadas al grupo activo, en comparación con las pacientes del grupo control (diferencia ajustada promedio en el cuestionario *Disabilities of Arm, Hand and Shoulder* de -7.81, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -12.44 a -3.17; $p = 0.001$).

A los 12 meses, los puntajes de dolor fueron más bajos, en tanto que los puntajes de la calidad de vida relacionada con la salud física fueron más altos en las pacientes del grupo activo, en comparación con las enfermas del grupo control (cuestionario *Short Form* de 12 dominios, diferencia promedio de 4.39, IC 95%: 1.74 a 7.04; $p = 0.001$). No se registraron diferencias significativas entre los grupos en el índice de eventos adversos o en la incidencia de linfedema a los 12 meses. El análisis económico favoreció al programa de intervención con ejercicios, con más años de vida ajustados por calidad. Asimismo, el programa fue más rentable que la intervención estándar; los resultados se mantuvieron en los análisis de sensibilidad. Los ejercicios fueron de bajo costo y bien aceptados por las pacientes.

Los resultados del presente estudio avalan fuertemente la eficacia de la intervención específica con ejercicios para mejorar la evolución funcional de la

extremidad superior en pacientes sometidas a cirugía por cáncer de mama.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169640

7 - Neurofisiología del Dolor y su Percepción en la Materia Gris Periventricular y Periacueductal

Luo H, Huang Y, Wang S y colaboradores

NeuroImage: Clinical 32:1-10, 2021

El dolor crónico es una experiencia multidimensional compleja que afecta aspectos sensitivos, afectivos y cognitivos, que contribuyen a la respuesta de un paciente sometido al dolor. Estos aspectos se ven codificados por redes neuronales distribuidas, y numerosos estudios de neuroimágenes sugieren que un gran número de regiones cerebrales, como la corteza primaria sensitiva, la corteza orbitofrontal y el tálamo, entre otras, desempeñan un papel importante en el procesamiento del dolor y su modulación.

La zona periacueductal gris (PAG, por su sigla en inglés) es una interfase anatómica y funcional que está implicada en múltiples procesos cognitivos y fisiológicos, entre ellos la percepción de dolor y la codificación sensitiva y emocional. La decodificación de distintos componentes en la PAG podría ser clave para lograr comprender mecanismos de dolor a nivel cerebral, y podría esclarecer los mecanismos de la modulación del dolor de esta zona para el tratamiento del dolor crónico.

El presente estudio utilizó la cirugía de estimulación cerebral profunda (DBS, por su sigla en inglés) enfocada en la PAG y en la zona periventricular gris (PVG, por su sigla en inglés) para el tratamiento del dolor neuropático.

Se incluyeron 18 pacientes (edad 47.9 ± 10.4 años), que fueron sometidos a cirugía de DBS en un hospital en Reino Unido. Luego de la cirugía, la localización de los electrodos fue confirmada mediante resonancia magnética. Las mediciones cuantitativas de dolor y de calidad de vida se realizaron antes de la cirugía; se emplearon la escala visual analógica (EVA) y el *McGill pain questionnaire* (MPQ).

Se evaluaron tres dimensiones de los puntajes de dolor: percepción del dolor, sensación de dolor y dimensión afectiva del dolor. Los potenciales de campo local (LFP, por su sigla en inglés) de las zonas PAG/PVG se registraron 3 a 5 días después del implante de electrodos; el experimento se realizó con al menos 12 horas sin la medicación habitual de los pacientes.

La detección de cambios en tiempo real en la actividad de oscilaciones neurales podría reflejar la actividad dinámica de la sincronización y desincronización de la población de neuronas.

La identificación del estado neurológico dinámico es un método que puede detectar de manera confiable el nivel dinámico de actividad de oscilación neuronal, y permitirían discriminar en niveles de oscilación de alta actividad y baja actividad. Casi todos los estados

neurales que fueron significativamente correlacionados con los puntajes de percepción presentaron un componente de oscilación delta.

Se incluyeron 18 participantes (16 varones y 2 mujeres; edad 47.9 ± 10.4 años). Seis pacientes fueron diagnosticados con dolor por infarto, cuatro por dolor de miembro fantasma y los 8 restantes con otros tipos de dolor neuropático.

La percepción de dolor evaluada por la EVA tuvo un puntaje de 4.8 a 10. El total del puntaje del MPQ fue de 14 a 59, con un subítem sensitivo que fue de 7 a 33 y un subítem de emotividad de 0 a 9. No hubo correlación significativa entre los puntajes de la EVA y el puntaje sensitivo, el puntaje afectivo o la suma de los puntajes sensitivos y afectivos.

Las características dinámicas de las distintas bandas oscilatorias se correlacionaron con las dimensiones perceptivas, sensitivas y afectivas del dolor crónico. El resultado coincidió con el hecho de que la PAG/PVG consiste tanto de vías ascendentes como descendentes de procesamiento del dolor, y se involucra en múltiples funciones vinculadas con el dolor como parte de un núcleo esencial. La modulación de las diferentes actividades oscilatorias en PAG/PVG podría tratar aspectos específicos de la experiencia del dolor crónico.

El presente estudio correlacionó las oscilaciones neurales con el dolor sensitivo discriminativo y afectivo motivacional, mediante una EVA y un cuestionario, en pacientes con dolor crónico. Debido a la complejidad del aspecto cognitivo evaluativo y la simplificación de esta valoración en el cuestionario diseñado, este aspecto debería ser analizado en otros estudios.

La información sensitiva dolorosa incluye las características dinámicas, entre ellas el puntaje de dolor sensitivo asociado con la información sobre la duración, la localización, el tiempo y las propiedades del dolor, codificada de manera específica en una red de oscilación centrada en un tipo de oscilación alta-gamma.

La dimensión afectiva del dolor incluye la incomodidad inmediata del dolor y el componente motivacional, denominado afecto secundario al dolor. De manera coincidente con esto, se halló que varias oscilaciones neuronales están involucradas en la codificación de la información del dolor afectivo, lo cual pueda deberse a la complejidad de los circuitos emocionales.

La EVA es un instrumento unidimensional que refleja de manera específica la intensidad de la percepción del dolor. En este estudio, la percepción del dolor se correlaciona de manera importante con la oscilación delta, sin embargo, la localización somatosensitiva y la codificación de la intensidad se vinculan a veces con la incomodidad autonómica del dolor. Los estados neurales basados en oscilaciones delta, combinados con otras oscilaciones, habrían demostrado relaciones más pronunciadas con los puntajes de percepción del dolor que los estados neurales delta únicos, lo que indicaría que la percepción es un reflejo general del estado del dolor y puede comprender información compleja e involucrar áreas cerebrales adicionales. La PAG/PVG recibe aferencias de neuronas nociceptivas en la medula espinal y envía proyecciones ascendentes a varias

partes del tálamo, lo que indicaría que la red oscilatoria anómala en PAG/PVG puede relacionarse con cambios patológicos en otras áreas cerebrales, especialmente en la disritmia talamocortical, lo cual se ha probado como un mecanismo importante involucrado en el dolor crónico.

El presente estudio observó la importancia de la oscilación delta en cuanto a la percepción del dolor, lo que es congruente con trabajos previos que mencionan que la red neural centrada en oscilaciones delta en el tálamo sensitivo es responsable de la percepción del dolor neuropático.

Estos resultados, además, revelaron que las oscilaciones en banda de alta frecuencia de tipo gamma podrían ser un biomarcador adecuado para codificar la sensación del dolor. Las oscilaciones en la frecuencia gamma fueron inducidas por estímulos de dolor físico a lo largo de la corteza sensitiva motora, en latencias entre 150 y 350 ms. Asimismo, las oscilaciones gamma en áreas cerebrales cambian desde procesos de codificación sensitiva hasta fenómenos de codificación emotiva motivacional luego de minutos de estimulación.

La amplitud de la oscilación gamma en S1 podría predecir la intensidad del dolor inducido por estimulación láser, tanto en seres humanos como en roedores. Este estudio también encontró que las redes basadas en oscilaciones beta se asociaron de manera significativa con el puntaje de dolor emocional, lo que podría indicar que la oscilación beta desempeñaría un papel en la codificación del dolor afectivo. Estas oscilaciones pueden surgir de otras regiones cerebrales vinculadas con la emoción del dolor, dado que se consideran señales de retroalimentación.

Un estudio en pacientes con fibromialgia informó un aumento en las oscilaciones theta y beta en el lóbulo frontal medio y en la circunvolución cingular media. La activación de la PAG es parte de la vía descendente en cuanto al control atencional del dolor, observado mediante imágenes de resonancia magnética; estudios neuroanatómicos sugieren que existe modulación central mediada por PAG de las respuestas ascendentes al dolor.

La matriz de dolor relacionada con la PAG se ha informado en todos los tipos de dolor, como el neuropático, el inflamatorio y el óseo-oncológico.

La zona PAG/PVG involucra al menos 3 vías relacionadas con los aspectos afectivos del dolor, con proyecciones de PAG que van hacia el núcleo intralaminar y medial del núcleo talámico, que es clave para el sistema de dolor afectivo.

El circuito PAG-talámico-frontal se asocia con las respuestas emocionales. Además, existe una proyección importante desde la amígdala a la PAG, y se ha demostrado que se vincula con componentes tanto afectivos como emocionales y de memoria, inherentes a la experiencia emocional. También, la PAG se conecta indirectamente con la corteza cingulada anterior a través del núcleo paracentral derecho y el núcleo central medial, por lo que se ve involucrada en la respuesta al dolor afectivo, dado que la corteza cingulada anterior dorsal se ha implicado en aspectos afectivos del dolor. Los mecanismos de codificación neural del dolor emocional requieren investigarse con mayor profundidad.

El presente estudio tiene varias limitaciones, entre ellas la cantidad de individuos incluidos, con solo dos mujeres, además de no tener registros de LFP de largo plazo, entre otras.

Los autores concluyen en que la PAG/PVG está involucrada en la codificación de aspectos de percepción, sensitivos y afectivos de la información del dolor, posiblemente a través de la integración de múltiples oscilaciones de redes locales. Además, consideran que redes oscilatorias distintivas en la PAG/PVG basadas en distintas oscilaciones claves permitirían aclarar los mecanismos neurales de dolor.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/169956

8 - Comportamiento Paradójico de la Vitamina D en Pacientes Diabéticos

Ou Y, Liang Z, Yang Y, Zhou Y

Medical Science Monitor 27(931244):1-6, Oct 2021

Muchas afecciones como la enfermedad cardiovascular, el cáncer, el síndrome metabólico y la enfermedad de Alzheimer, están asociadas con la vitamina D. En el caso particular de la diabetes, se ha observado que la insuficiencia de vitamina D (IVD) es frecuente en los pacientes que tienen esta enfermedad. Se ha demostrado que la administración adecuada de vitamina D puede prevenir o retrasar la aparición de la diabetes y reducir las complicaciones en los pacientes que la presentan.

La neuropatía es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes y cerca del 50% de los pacientes diabéticos la presentan. Además, la mitad de los individuos con neuropatía diabética (ND) tienen dolor neuropático. La neuropatía diabética periférica (NDP) tiene complicaciones como úlceras de pie no traumáticas, que pueden provocar hospitalizaciones múltiples y amputaciones, junto con disminución en la calidad de vida.

Los estudios electrofisiológicos de conducción nerviosa (EECN) son el criterio estándar de diagnóstico de NDP, aunque tienen limitaciones en cuanto a la evaluación de las manifestaciones clínicas. Sin embargo, la prueba de umbral de propiocepción (UPC) puede emplearse para distinguir variables de EECN de acuerdo con los fenotipos clínicos que se presentan, así como el grado de gravedad.

Estudios recientes han demostrado que la deficiencia de vitamina D (DVD) contribuye a la aparición de complicaciones neuropáticas, además de ser un factor de riesgo independiente para NDP. Esta relación potencial entre neuropatía y vitamina D requiere mayor investigación, dado que el foco estuvo entre los niveles de esta vitamina y la incidencia de NDP, pero no entre los niveles de vitamina D y los síntomas.

Este trabajo tuvo el objetivo de evaluar la asociación entre los niveles de vitamina D y los síntomas neuropáticos en pacientes chinos con diabetes tipo 2 con NP. Este estudio incorporó a 4435 pacientes con diabetes

internados en un hospital de la provincia de Yunnan, China, entre los años 2014 y 2017.

Todos los pacientes fueron evaluados en cuanto a las características neuropáticas de su enfermedad, como síntomas y UPC. Los síntomas neurológicos positivos fueron el dolor, el entumecimiento o el hormigueo.

El UPC fue evaluado con un neurotensiómetro, con frecuencias de 2000 Hz, 250 Hz y 5 Hz, e intensidades de 0.01 mA a 9.99 mA. Los valores normales de UPC medidos en la mano fueron de 2000 Hz 174-401, 250 Hz 26-183.5 y 5 Hz 17-104, mientras que los medidos en los dedos de los pies fueron 2000 Hz 200-526, 250 Hz 62-211 y 5 Hz 18-173. Cualquier valor por fuera de este rango fue definido como anormal. Un total de 2910 pacientes tuvieron valores anormales y fueron diagnosticados con NDP.


Se obtuvo la información relacionada con las características clínicas, la duración de la enfermedad, el índice de masa corporal y la concentración de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D). Se definió la DVD como un nivel de 25(OH)D menor de 30 ng/ml. Se dividieron a los pacientes como sintomáticos (PS) o asintomáticos (PA) respecto del grado de NDP.

Se emplearon la prueba de la *t* de Student o la prueba de ANOVA para el análisis de las diferencias entre los grupos, y la prueba de chi al cuadrado para el análisis de variables categóricas. Se estableció la significación estadística en un valor de $p < 0.05$. Se incorporaron al estudio 2910 pacientes, que tuvieron diferencias significativas en cuanto a la duración de la enfermedad, la edad, el sexo, los niveles de 25(OH)D y el índice de masa corporal. Los PS tuvieron valores de 25(OH)D significativamente superiores, en comparación con los PA, y se encontraron diferencias significativas en el sexo y los síntomas neurológicos ($p < 0.001$ en ambos casos).

Se estratifican a los pacientes respecto de si tenían o no DVD. En el grupo con DVD, 1295 individuos no tenían síntomas neurológicos y 566 tenían síntomas. Los PS tenían niveles más altos de 25(OH)D respecto de los PA (24.65 ± 3.42 ng/ml frente a 23.61 ± 4.54 ng/ml, $p < 0.001$). Por otro lado, los pacientes sin DVD tuvieron una asociación opuesta: los PS ($n = 326$) presentaron niveles de 25(OH)D más bajos que los 728 PA (32.96 ± 3.18 ng/ml frente a 33.45 ± 4.27 ng/ml, $p < 0.01$).

Se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los PS y los PA en cuanto a la DVD. Al realizar el análisis de regresión logística se determinó que el riesgo de síntomas neurológicos se incrementó junto con los niveles de 25(OH)D. Más específicamente, por cada 6 ng/ml de aumento hubo un incremento en el entumecimiento y el dolor de 0.5 veces. Al mismo tiempo, se encontró que el sexo se relacionó con los síntomas neurológicos y que las mujeres eran más propensas a manifestar síntomas.

Por otro lado, en pacientes sin DVD, el riesgo de presentar síntomas aumentó, inclusive con bajos niveles de 25(OH)D, y por cada 4 ng/ml de incremento, el riesgo

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de entumecimiento y dolor aumentó 0.2 veces. En este trabajo, el objetivo fue investigar la relación entre los niveles de 25(OH)D y los síntomas neuropáticos en pacientes diabéticos con NDP. Este estudio, de carácter retrospectivo, reveló que los niveles de 25(OH)D fueron menores en PA que en PS. Además, los pacientes con DVD tuvieron un riesgo mayor de síntomas neurológicos, con niveles relativamente mayores de 25(OH)D. Por otro lado, se encontró una correlación inversa en los pacientes con suficiente vitamina D; los PS tuvieron niveles relativamente menores de 25(OH)D que los PA, lo que sugiere que los niveles relativos de esta vitamina en diferentes estados se correlaciona de forma inversa con los síntomas. El tratamiento con vitamina D de estos pacientes puede contribuir a la aparición o el agravamiento de los síntomas neurológicos.

La patogénesis de la NDP no es clara, aunque se ha apuntado hacia deficiencias del desarrollo de fibras pequeñas, que puede ser revertido por la vitamina D.

El hallazgo más inusual fue el hecho de que el riesgo de manifestar síntomas neurológicos en pacientes diabéticos se asoció con niveles más altos de vitamina D en los sujetos con insuficiencia de dicha sustancia. Esto concuerda con lo informado por otros autores en pacientes con NDP sin dolor. Además, el nivel de 25(OH)D tuvo una correlación estadísticamente significativa con la gravedad de la NDP respecto del puntaje de discapacidad por neuropatía y los estudios de conducción nerviosa. El bloqueo de la actividad del factor de crecimiento nervioso tendría la capacidad de normalizar la hiperactividad neuronal y generar un alivio del dolor clínico, aunque el nivel de 25(OH)D se correlaciona de forma positiva con el nivel de este factor.

La evidencia permite sugerir que, en los pacientes con DVD, un ligero aumento en los niveles de vitamina D podría generar mayor riesgo de reacciones sintomáticas dado que estos individuos serían más sensibles a los aumentos del factor de crecimiento nervioso que aquellos con suficiencia de vitamina D. Además, la DVD causa un daño en la función nociceptiva, aumenta el daño nervioso y disminuye el umbral de dolor.

Otros autores han informado previamente que el tratamiento intramuscular con vitamina D mejora la calidad de vida relacionada con el dolor neuropático en pacientes con este cuadro, especialmente en aquellos con DVD, sin modificar los síntomas dolorosos, la parestesia, la pérdida de sensación térmica o la pérdida de sensación de tacto.

En conclusión, los niveles relativos de vitamina D en diversos estados de deficiencia/suficiencia se asocian de forma inversa con los síntomas de NDP. Niveles relativamente mayores de esta vitamina se vinculan con síntomas neurológicos en pacientes con DVD y diabetes. Se debería considerar la posibilidad de un aumento en los síntomas neurológicos de forma concomitante al aporte suplementario de vitamina D en pacientes con DVD. Sin embargo, si la insuficiencia es corregida a niveles suficientes, este riesgo deja de existir.

9 - Alternativas Farmacológicas en el Abordaje del Dolor Neuropático

Plancarte-Sánchez R, Samano-García M, Equihua-Ortega A y colaboradores

Gaceta Médica de México 157(3):1-8, Sep 2021

Se conoce como dolor neuropático al dolor asociado con una enfermedad o lesión que involucra al sistema nervioso. Posee varias presentaciones y puede ser continuo o episódico, provocado o espontáneo. Se describe a este cuadro clínico con una variedad de descriptores como ardor, hormigueo, hiperalgesia, alodinia, sensación eléctrica, dolor al frío o al calor y entumecimiento.

Este tipo de dolor puede ser agudo o crónico en su temporalidad, y la duración es menor de tres meses y mayor a tres meses, respectivamente. Por otro lado, de acuerdo con el grado de compromiso se puede definir como dolor neuropático central, cuando hay una afectación medular o supramedular, y periférico, cuando la afectación es anterior a la médula.

El dolor neuropático localizado (DNL) es justamente de origen periférico y se caracteriza por sensibilidad anormal de la piel y síntomas característicos como dolor urente, circunscrito a un área no mayor que el de una hoja de papel. La prevalencia de este cuadro clínico es de aproximadamente un 2% en la población general y 8% en pacientes de más de 55 años. La neuropatía diabética es una de las principales causas de dolor neuropático en general y de DNL en particular. Otras causas son las infecciones virales, las enfermedades metabólicas, los déficits nutricionales, las cirugías y las afecciones y los atrapamientos nerviosos.

Se han desarrollado cuestionarios diagnósticos para detectar componentes clínicos del dolor, como el cuestionario DN4, el cuestionario painDETECT, *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPI) y la escala LANSS. Estos cuestionarios se emplean de forma conjunta con el examen físico y la historia clínica. En cuanto al abordaje del DNL, se ha propuesto que se debe realizar un cribado y diagnóstico, seguido de un tratamiento y seguimiento. El objetivo del tratamiento es la disminución de la sintomatología y la mejora de la funcionalidad.

Existen algoritmos para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático, aunque en casos de hiperalgesia extrema o falta de control de los síntomas es importante asistir a un especialista, independientemente de la etapa del tratamiento, para una nueva evaluación diagnóstica. Sin embargo, no existen guías ni tratamientos específicos para el DNL, por lo que se emplean las guías de dolor neuropático general. Algunas asociaciones médicas recomiendan el empleo de antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como primera opción en este cuadro, aunque su eficacia se encuentra entre el 30% y el 40%. Esto se debería a los efectos adversos de estos fármacos y su impacto en la calidad de vida y la adhesión al tratamiento. En Canadá, las guías clínicas han recomendado el empleo de lidocaína tópica como segunda línea de tratamiento. Es importante mencionar que los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol

no han demostrado ser eficaces en el abordaje del dolor neuropático.

Este cuadro puede ser refractario a la terapia durante meses o años, por lo que se han propuesto tratamientos escalonados. Para el DNL en particular, se justifica el empleo de agentes tópicos, excepto en casos de lesión, atrofia o infección del área afectada. Este modelo disminuye el DNL y evita los efectos adversos sistémicos, se emplean dosis menores y disminuye significativamente el riesgo de sobredosis e interacciones medicamentosas, además de reducir la polifarmacia utilizada, especialmente en adultos mayores, que son más propensos a presentar afecciones concomitantes.

Los fármacos antidepresivos, anestésicos, relajantes musculares y antiinflamatorios usados para el DNL no poseen evidencia que sustente su uso. Entre los agentes tópicos empleados para el tratamiento de este cuadro se encuentran las emulsiones de lidocaína y prilocaína y los parches de lidocaína. La dosis recomendada para esta última formulación es de 1 a 3 parches cada 12 horas, y los resultados se ven entre la semana 2 y la semana 4.

Estos parches son utilizados para la neuralgia posterior a la infección por herpes, la polineuropatía diabética, el síndrome del túnel carpiano, el síndrome de dolor miofascial, el dolor secundario a la artritis y el dolor posterior a operaciones. En el caso del dolor posherpético se observaron reducciones de hasta el 70% del área con dolor, luego de 3 meses de tratamiento con lidocaína tópica 5%.

Estos fármacos tópicos tienen efectos adversos como eritema, edema, irritación leve y prurito en menos del 3% de los pacientes. Se ha demostrado en modelos con animales la reducción de la hiperalgesia con fármacos como la bupivacaína o la ropivacaína.

La ketamina es un anestésico intravenoso que provee analgesia a dosis no anestésicas. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo no competitivo del receptor de N-metil-D-aspartato, el cual bloquea la síntesis de glutamato y modula la sensación de dolor. Se han desarrollado geles de ketamina en dosis de 0.5%-1% para pacientes con dolor neuropático posterior a la infección herpética, polineuropatía diabética periférica y dolor secundario a trauma. Sin embargo, estas formulaciones no han demostrado ser eficaces, excepto en pacientes con síndrome de dolor regional complejo y a dosis superiores al 10%, en los cuales se documentó una reducción de la hiperalgesia y la alodinia.

El baclofeno es un relajante muscular que actúa como agonista del receptor GABA_B; esto reduce el impulso nervioso mediante la hiperpolarización de las vías aferentes. El empleo tópico de este fármaco en formulaciones al 5% ha demostrado eficacia en la reducción del dolor neuropático asociado con acromegalia y del dolor relacionado con radiculopatías. Por otro lado, el diclofenac tópico al 5% resultó ser eficaz en el tratamiento del dolor neuropático orofacial.

Los antidepresivos tricíclicos, administrados también de forma tópica, han demostrado resultados ambiguos. Por ejemplo, la amitriptilina –en dosis tópicas de 5%-10%– ha sido probada para la polineuropatía axonal idiopática y la neuropatía postraumática. Concentraciones

superiores al 10% serían eficaces para el abordaje del dolor, aunque el perfil de eventos adversos observado es similar al de la administración oral. Por otro lado, el ambroxol es usado como agente mucolítico, aunque posee efectos anestésicos al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje. Esta anestesia es 40 veces superior a la de la lidocaína y ha demostrado ser eficaz en la reducción de la alodinia en el DNL.

En conclusión, el dolor neuropático es un cuadro clínico frecuente y cerca del 60% de estos casos se deben al DNL, con el consiguiente deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, es necesario que los profesionales de la salud sean capaces de identificar los escenarios del dolor neuropático y sus alternativas farmacológicas, especialmente aquellas que puedan ser utilizadas en pacientes mayores polimedicados.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169958

10 - Opciones Terapéuticas para la Osteoartritis

Nowaczyk A, Szwedowski D, Nowaczyk J y colaboradores

International Journal of Molecular Sciences 23(3):1-23, Ene 2022

La osteoartritis (OA) es una enfermedad compleja y multifactorial, que se caracteriza por la degeneración del cartílago articular, con cambios paulatinos en los tejidos y las células que componen la articulación y que, finalmente, conduce a su destrucción. Causa dolor crónico, reduce la movilidad articular y afecta la calidad de vida del paciente.

El objetivo del presente estudio fue presentar una visión general de la primera y la segunda línea de tratamiento farmacológico para la OA.

El dolor articular es uno de los síntomas principales de la OA. En general, el deterioro del cartílago se acompaña de dolor intenso debido a la infiltración de los macrófagos en la sinovial articular que, al activarse, liberan citoquinas proinflamatorias que generan dolor crónico e inflamación. Los mediadores inflamatorios, como interleuquina (IL) 1beta (IL-1beta), IL-6 y el factor de crecimiento nervioso, aumentan en el tejido sinovial y se consideran marcadores diagnósticos de la OA, además de marcadores clínicos para controlar su evolución.

Los tratamientos disponibles en la actualidad se enfocan en el alivio del dolor, la mejoría de la funcionalidad física y la calidad de vida de los pacientes, dado que aún no existe una cura eficaz para detener la progresión de la OA y lograr la reparación del cartílago. Por su etiología y fisiopatogenia multifactoriales, el tratamiento incluye más de un fármaco que actúe sobre distintos objetivos moleculares. El tratamiento inicial de la OA incluye intervenciones no farmacológicas junto con la terapia farmacológica.

La administración de antiinflamatorios no esteroides (AINE) por vía oral son el tratamiento inicial de elección

para la OA. Actúan inhibiendo la ciclooxigenasa en la formación de prostaglandinas que, a su vez, inhibe el proceso inflamatorio. Ejercen efectos antiinflamatorios y analgésicos, pero no previenen la erosión ni alteran la progresión de la enfermedad. En pacientes que reciben anticoagulantes se indican AINE inhibidores de la COX-2, como celecoxib, que no aumenta la hemorragia y que, según investigaciones previas, reduce el dolor y conservar mejor la funcionalidad articular respecto de otros AINE. Según un metanálisis, etoricoxib y diclofenaco son las opciones terapéuticas más potentes para la OA.

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) intentan alterar la historia natural de la enfermedad al interferir en el proceso catabólico asociado con la patogénesis de la OA. Recientemente, las vías de señalización de las glucoproteínas en forma de alas (*Wnt* [*Wing-like glycoproteins*]) y el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) se han identificado como objetivos terapéuticos potenciales de los FME. Las primeras están involucradas en la diferenciación y la maduración de los osteoblastos, mientras que el TGF- β posee la capacidad de proteger al cartílago en condiciones saludables al estimular la síntesis de proteoglicanos e inhibir la diferenciación hipertrófica de los condrocitos. Aunque diversos estudios no hallaron FME eficaces, actualmente existen dos fármacos promisorios: sprifermina y lorecivint. La primera ha demostrado incrementar el espesor del cartílago articular en comparación con placebo en pacientes con OA de rodilla, con buena tolerancia, en tanto que lorecivint es una molécula pequeña moduladora de la vía de señalización *Wnt* cuyo estudio está en por lo que es difícil predecir su aplicación clínica.

En pacientes que no responden a los analgésicos por vía oral o tienen contraindicación para recibirlos, se indican inyecciones de corticoesteroides o de hialuronato por vía intraarticular, seguidas del uso de opioides, únicamente cuando se han considerado todas las opciones farmacológicas. La terapia con glucocorticoides por vía intraarticular reduce los efectos proinflamatorios del ácido araquidónico. Es altamente eficaz a corto plazo para el aliviar del dolor y la mejoría de la funcionalidad en pacientes con OA, con bajo riesgo de efectos adversos. Las complicaciones más frecuentes son la atrofia de la piel en el sitio de inyección y el enrojecimiento facial a las 24 a 48 horas de la aplicación. Los efectos sistémicos, como la infección articular, el aumento de la glucemia o de los niveles de cortisol son poco frecuentes.

Con la aplicación de las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico (AH) se busca mejorar la viscoelasticidad. Además, el AH genera efectos antiinflamatorios, analgésicos y condroprotectores. Es más eficaz en pacientes jóvenes y con OA temprana, respecto de los pacientes ancianos con OA grave.

El plasma rico en plaquetas (PRP) se ha utilizado satisfactoriamente en la regeneración tisular debido a la elevada concentración de factores de crecimiento

(FC) contenidos en las plaquetas; estos FC promueven la regeneración del tejido dañado, por lo que actualmente se utiliza en enfermedades degenerativas para promover la recuperación de los tendones, los ligamentos, los músculos y el cartílago. Un metanálisis reciente que comparó PRP con inyecciones de AH intraarticular en la OA de rodilla demostró que el tratamiento con PRP fue eficaz para reducir el dolor y mejorar el estado funcional.

Las citoquinas son proteínas bioactivas con diferentes funciones; las producen diversas células del sistema inmunitario y, como desempeñan un papel preponderante en la inflamación y en la respuesta inmune, también lo hacen en la patogénesis de la OA; por lo tanto, se establecen como objetivo de tratamiento. En el PRP existen IL, tumor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor nuclear kappaB (NF-kappaB), entre otros. La fase inflamatoria de la recuperación ósea es regulada por las citoquinas proinflamatorias, que son secretadas por macrófagos, polimorfonucleares, leucocitos y linfocitos. Esta producción de enzimas es controlada por el NF-kappaB.

En investigaciones previas se ha informado la disminución de la inflamación de la articulación luego de la administración de PRP, así como la acción sobre los receptores cannabinoides, que podría explicar el potencial efecto analgésico asociado con el antiinflamatorio. Otros estudios han sugerido que el PRP no solo provee FC, sino que activa procesos biológicos que conducen a su liberación.

También se están estudiando tratamientos celulares innovadores que actúan a través de FC, como el tejido adiposo autólogo microfragmentado, que ha logrado promover la regeneración de los condrocitos desgastados y mejorar el hueso subcondral en modelos animales y optimizar los resultados clínicos en OA leve de rodilla en seres humanos. Este tratamiento podría asociarse con el de PRP.

La comprensión de la patogénesis de la OA ha conducido a la elaboración de diversos fármacos. Solo en el caso de fracaso terapéutica y lesiones avanzadas, visibles en estudios por imágenes, se considera la cirugía. Las inyecciones intraarticulares son tanto o más eficaces que el tratamiento con AINE, con menos efectos adversos.

Muchos tratamientos administrados en la actualidad logran aliviar el dolor y mejorar la funcionalidad articular, pero son incapaces de frenar el proceso degenerativo de manera permanente. Las investigaciones experimentales y clínicas han demostrado efectos positivos en la modulación estructural y antiinflamatoria de la OA. Se necesitan estudios futuros que logren dilucidar las dosis de aplicación, la frecuencia, los intervalos, los fármacos y las combinaciones más adecuadas para cada paciente, especialmente respecto de los productos biológicos que han surgido en la actualidad.



Contacto directo

Trabajos Distinguidos Clínica Médica 17 (2022) 25

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr. lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de archivos, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A 1	Estudio preliminar de casos y controles de la morfología... El Efecto de la Combinación de Diclofenac y Vitaminas...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. J. Aso-Escario. Avenida de la Academia General Militar 74, 50015, Zaragoza, España ● Dr. C. A. Calderón-Ospina. School of Medicine and Health Sciences, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia
2	Eficacia y Seguridad del Tratamiento...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. B. R. da Costa. Applied Health Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute of St Michael's Hospital, Toronto, Ontario, Canadá
3	Tratamientos y Avances en la Lesión del Nervio Periférico...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dra. A. C. Maurício. Centro de Estudos de Ciência Animal (CECA), Instituto de Ciências, Tecnologias e Agroambiente (ICETA) da Universidade do Porto, Porto, Portugal
4	Efectividad y Aceptabilidad de Intervenciones...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. T. Thompson. School of Human Sciences, University of Greenwich, Londres, Reino Unido
5	Vitamina B y Vitamina E en la Artrosis de Rodilla...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dra. M. Dehghan. Department of Orthopedic Surgery, Shahrekord University of Medical Science, Shahrekord, Irán
6	Trastornos de Hombros luego de la Cirugía por Cáncer...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dra. J. Bruce. Warwick Clinical Trials Unit, Division of Health Sciences, University of Warwick, Coventry, Reino Unido
7	Neurofisiología del Dolor y su Percepción en la Materia...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. S. Wang. Institute of Science and Technology for Brain-Inspired Intelligence, Fudan University, Shanghai, China
8	Comportamiento Paradójico de la Vitamina D...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. Y.-K. Zhou. Department of Endocrinology and Metabolism, The First People's Hospital of Yunnan Province, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Yunnan, China
9	Alternativas Farmacológicas en el Abordaje del Dolor...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. Ricardo Plancarte-Sánchez, Clínica del Dolor Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México
10	Opciones Terapéuticas para la Osteoartritis	<ul style="list-style-type: none"> ● Dra. Alicja Nowaczyk, LudwikRydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Polonia

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Clínica Médica 17 (2022) 26

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuáles serían los efectos más significativos de la combinación de diclofenac y las vitaminas B en el tratamiento del dolor lumbar?	A) Reduce la aparición de efectos adversos. B) Mejora el perfil de seguridad. C) Aumenta la tolerancia. D) Reduce la duración del tratamiento. E) Ninguno de los mencionados.
2	¿Cuáles son los tratamientos más apropiados para pacientes con artrosis de cadera o rodilla?	A) El etoricoxib (60 mg por día). B) El diclofenac (150 mg por día). C) El tratamiento tópico con diclofenac (70 a 81 mg por día). D) Los opioides. E) A, B y C son correctas.
3	En relación con el tratamiento y los avances en la resolución de las lesiones de los nervios periféricos (LNP), señale la correcta:	A) El deterioro walleriano es uno de los mecanismos de deterioro axonal por flujo de calcio extracelular al nervio. B) En las LNP de pequeña brecha (menor de 1 cm) la neurorrafia es el tratamiento de elección. C) En las LNP de brecha mayor de 3 cm puede considerarse el uso de donante cadavérico. D) El uso de células madre mesenquimales del cordón umbilical tiene la ventaja de presentar menor expresión de HLA-1 y mayor efecto paracrino. E) Todas son correctas.
4	¿Cuál de las siguientes aseveraciones sobre la lumbalgia es falsa?	A) El tipo más común de lumbalgia es la inespecífica. B) Los episodios agudos de lumbalgia mejoran en las primeras 6 semanas. C) El dolor de la lumbalgia aguda puede persistir por más de 12 semanas en el 5% de los pacientes. D) Todas son verdaderas. E) Todas son falsas.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
4	El dolor de la lumbalgia aguda puede persistir por más de 12 semanas en el 5% de los pacientes.	El tipo más común de lumbalgia es la inespecífica, en la que no existe una causa identificable. Si bien los episodios agudos de lumbalgia inespecífica mejoran en las primeras 6 semanas, el dolor puede persistir por más de 12 semanas entre el 24% y el 61% de los pacientes, lo que se considera lumbalgia crónica.	C
3	Todas son correctas.	Uno de los mecanismos de deterioro axonal es el deterioro walleriano, a partir del flujo extracelular de calcio hacia el nervio. En lesiones de pequeña brecha (menor de 1 cm), la neurorrafia sería el tratamiento de elección, mientras que en lesiones críticas mayores de 3 cm, el trasplante de células madre de origen fetal presentan menor expresión de HLA-1 y mayor efecto paracrino.	E
2	A, B y C son correctas.	Los resultados de un metanálisis sugieren que el etoricoxib y el diclofenac serían los antiinflamatorios más eficaces para el alivio del dolor y la mejoría de la función en pacientes con artrosis. Sin embargo, estos tratamientos probablemente no sean apropiados en pacientes con comorbilidades o para el tratamiento prolongado, por los efectos adversos. El tratamiento tópico con diclofenac debería considerarse una alternativa de primera línea en pacientes con artrosis de rodilla.	E
1	Reduce la duración del tratamiento.	Según una investigación, el efecto más significativo de la combinación de diclofenac con las vitaminas B en el tratamiento del dolor lumbar parecería ser la reducción en duración del tratamiento.	D