

Proloterapia: agentes proliferativos en el manejo del dolor crónico de origen musculoesquelético

Dra. Liliana Coria-Serranía,* Dra. Rebeca Herrera-Flores,* Dr. Julio César Villaseñor-Moreno,*
Dr. Víctor Hugo Escobar-Reyes,* Dr. Ángel Oscar Sánchez-Ortiz*

RESUMEN

El dolor crónico de origen musculoesquelético, es motivo de consulta de alta frecuencia en la práctica del fisiatra. La proloterapia es una herramienta médica basada en la inyección de diversos agentes proliferativos, que tiene el potencial de aumentar el arsenal terapéutico con el que contamos para el manejo del dolor crónico de origen musculoesquelético. Presentamos una revisión sobre la historia, mecanismos de acción y aplicaciones clínicas, así como la experiencia de nuestro servicio con el uso de esta terapéutica.

Palabras clave: Proloterapia, agentes proliferativos, dolor crónico musculoesquelético, terapia basada en inyecciones.

ABSTRACT

Chronic pain of musculoskeletal origin, is a complaint of high frequency in the practice of physiatrist. Prolotherapy is a medical tool based on the injection of various proliferative agents with the potential to increase the therapeutic arsenal that we have for the management of chronic pain from musculoskeletal origin. We present a review on the history, mechanism of action and clinical applications as well as the experience of our service with the use of this therapy.

Key words: Prolotherapy, proliferative agents, musculoskeletal chronic pain, injections-based therapy.

INTRODUCCIÓN

El uso de diversas técnicas de inyección, sustancias inyectables e infiltración para el tratamiento del dolor de origen musculoesquelético (ME) agudo y crónico es común entre los médicos que tratan a pacientes con dolor originado en músculos, tendones, ligamentos, articulaciones o su conjunto. Las combinaciones de corticosteroides y anestésicos locales son en diversas situaciones clínicas los fármacos de primera elección utilizados en el tratamiento de diversas entidades que generan dolor. Existe abundante literatura que examina la eficacia de estas combinaciones en el manejo de diversas patologías, sin embargo, existe un amplio grupo de pacientes en los que el manejo del dolor permanece refractario a ésta y a otras modalidades de tratamiento, aunado a la elevada prevalencia de las enfermedades musculoesqueléticas y la complejidad de los mecanismos subsecuentes que generan dolor agudo y crónico,

ha llevado a un incremento en el interés de diversos proveedores de servicios médicos e investigadores, en búsqueda de sustancias inyectables alternativas para el manejo del dolor. En nuestro servicio existe un creciente interés en la búsqueda de diversas opciones para el manejo del dolor crónico mediante opciones farmacológicas y de intervencionismo¹⁻³.

La proloterapia (PT) se puede definir como un tratamiento médico complementario, que consiste en la inyección de un agente «irritante» que busca generar un proceso inflamatorio dentro de una articulación, un ligamento, un tendón y en el sitio de origen o inserción de un músculo, con el objetivo de aliviar el dolor y mejorar la función⁴. El objetivo de lesionar o «irritar» los tejidos con la intención de simular o estimular la reparación y curación de los mismos, fue descrita en el siglo V a. C. por Hipócrates (460-370 a. C.), quien describió el tratamiento de articulaciones «inestables» como la de la rodilla aplicando calor intenso sobre sus ligamentos en busca de obtener una respuesta inicial clínicamente inflamatoria. El procedimiento, aunque rudimentario y experimental, se basaba en la idea de que la estimulación del proceso inflamatorio de los ligamentos lesionados daría lugar a la subsecuente reparación de los mismos; éste fue uno de los primeros pasos en la búsqueda de mecanismos capaces de estimular la reparación de diversos tejidos. En la década de 1940, el Dr. George S. Hackett colaboró en la ampliación del conocimiento sobre las estructuras generadoras de dolor ME, al describir los tendones y ligamentos como sitios generadores de dolor, también fue

* Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Regional 1º de Octubre. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Recibido para publicación: octubre, 2015.

Aceptado para publicación: octubre, 2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinafisica>

el primero en introducir el término «proloterapia»⁵. Hacket definió la PT como «la rehabilitación de una estructura incompetente (un ligamento o tendón) a través de la inducción de la proliferación de nuevas células que son capaces de producir tejido fibroso, el cual reforzará y estabilizará la articulación y eliminará permanentemente la discapacidad»^{6,7}.

La práctica de la PT tiene antecedentes de más de 100 años⁷. Históricamente, esta modalidad terapéutica fue conocida como escleroterapia debido a que las soluciones utilizadas inicialmente se plantearon como inductores de procesos cicatrizales y a través de los años ha recibido diversos nombres. La nomenclatura más utilizada actualmente es proloterapia, que se basa en los supuestos efectos proliferativos que tiene sobre los tejidos crónicamente lesionados, otro nombre propuesto es el de terapia de inyección regenerativa; desde nuestra perspectiva el término de «inyección regenerativa» es un concepto más amplio que incluye la PT, inyecciones con plasma rico en plaquetas, sangre autóloga e inyección de células madres mesenquimales^{8,9}.

Dentro de las técnicas descritas en PT se encuentra la proloterapia neural, también conocida como proloterapia neurofascial, proloterapia subcutánea o técnica de Lyftogt. Esta técnica consiste en la aplicación de dextrosa al 5% de forma subcutánea en sitios identificados como generadores de dolor por alteraciones de nervios subcutáneos asociados posteriormente a nervios más profundos¹⁰. Existe escasa información sobre la proloterapia neural, una búsqueda realizada en PubMed, ScienceDirect, Scholar Google, OVID, con los términos «*neural prolotherapy*», «*neurofascial prolotherapy*», «*subcutaneous prolotherapy*», «*lyftogt technique*» no arrojó ningún resultado al momento de realizar esta revisión (marzo 2015). Hasta donde conocemos, no se ha realizado ningún ensayo clínico para conocer los resultados de esta técnica de PT, aunque existen algunos reportes anecdóticos y el interés de varios médicos. Por los resultados de esta búsqueda y nuestra falta de experiencia en esta técnica, no incluiremos en esta revisión la proloterapia neural.

LOS LIGAMENTOS COMO TEJIDOS GENERADORES DE DOLOR

Como mencionamos antes, Hacket fue uno de los primeros en identificar a los ligamentos como tejidos generadores de dolor. Para que un tejido pueda generar una experiencia dolorosa, debe contar con terminaciones nerviosas capaces de desencadenar una respuesta que ante estímulos físicos y/o químicos de cierta intensidad (umbral) desencadenen la excitación de la vía somatosensorial y ser interpretados por la corteza cerebral como dolor. Mencionaremos algunos ligamentos de la columna, que son considerados generadores de dolor y que son comúnmente el blanco de la inyección de agentes proliferantes en la columna¹¹.

Ligamento longitudinal anterior

Contiene un plexo neural que contiene fibras procedentes del tronco simpático, el ramo comunicante y un plexo nervioso perivascular. La presencia de fibras pequeñas tipo C, y del tronco simpático sugieren que el ligamento longitudinal anterior puede ser un sitio de origen de dolor en la columna, sin embargo, no existe una prueba diagnóstica (inyección diagnóstica con anestésicos locales) que lo pueda determinar¹².

Ligamento longitudinal posterior

El ligamento longitudinal posterior, cuenta con ramas terminales del nervio sinuvertebral con terminaciones nerviosas nociceptoras. Estudios en pacientes sanos han demostrado que la estimulación mecánica de este ligamento produce dolor, además este ligamento se encuentra conectado al ligamento anular, el cual podría contribuir al dolor provocado durante la discografía diagnóstica¹³.

Ligamento amarillo

Se encuentra escasamente innervado con fibras no mielinizadas, los estudios de estimulación *in vivo* no provocan dolor por lo que es poco probable que produzca dolor.

Ligamento supraespinoso

Termina en el 95% de los individuos antes de L4, L5, es poco probable que sea un sitio generador de dolor.

Ligamentos interespinosos

Se encuentran innervados por la rama medial del ramo posterior, han presentado resultados conflictivos en cuanto a la certeza como sitio originador de dolor, su estimulación provoca dolor (nylon, solución hipertónica, manipulación mecánica), anestesiarlo puede disminuir/desaparecer el dolor y es una prueba diagnóstica, aunque no se encuentra validado¹⁴. Cabe mencionar que la inyección de los ligamentos interespinosos es una técnica frecuente utilizada en proloterapia.

Ligamento iliolumbar

Aunque frecuentemente se menciona como un ligamento que puede originar dolor lumbar, existe poca evidencia que lo sustente¹⁵.

LESIÓN DE UN LIGAMENTO

Un esguince se define como una lesión aguda de un ligamento o cápsula de la articulación sin luxación. Se clasifican de la

siguiente manera: los esguinces grado I son estiramientos suaves que no provocan discontinuidad del ligamento (ruptura), ni aumento clínicamente detectable en la laxitud articular. Esguinces grado II son estiramientos moderados en el que se lesionan algunas fibras. Suficientes fibras permanecen intactas para que el ligamento dañado no tenga fallo. Estos esguinces de grado II producen laxitud anormal detectable en la articulación en comparación con el lado contralateral ileso. Esguinces de grado III son graves y se componen de una interrupción completa o casi completa del ligamento y dan lugar a la laxitud articular significativa^{16,17}.

Es posible que las lesiones de ligamentos sean una fuente de dolor crónico, inestabilidad articular, laxitud, e incluso predispongan al desarrollo de osteoartritis. El subfallo mecánico en los ligamentos pudiera explicar cómo los ligamentos sin datos de inestabilidad, laxitud clínicamente detectable o de lesión detectable por imagen pueden ser generadores de dolor crónico. En el subfallo mecánico la destrucción parcial o la anomalía estructural de un porcentaje de las fibras que componen un ligamento lo volverían propenso a las lesiones, además que alterarían la biomecánica y estabilidad general de la articulación que soportan, provocando que los estímulos de una intensidad que en un ligamento normal no generarían dolor, lo provoquen en este ligamento con subfallo^{17,18}.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AGENTES PROLIFERATIVOS

El mecanismo de acción exacto de los agentes utilizados en la PT no se conoce. Algunos de los mecanismos propuestos son los siguientes, cabe mencionar que muchos de los supuestos en los que se basan, en su mayoría son suposiciones teóricas, con escaso sustento experimental que lo respalde^{9,19,20}:

1. Estimulación celular y de la matriz extracelular, inducido por la acción mecánica durante la introducción de la aguja, estimulando la cascada inflamatoria y la liberación de diversos factores de crecimiento, este efecto es similar al que se ha descrito para las punciones con aguja seca en el síndrome de dolor miofascial.
2. Compresión de las células generado por el volumen de proliferante aplicado, así como expansión o constricción celular por las propiedades osmóticas del mismo con la producción de factores de crecimiento intracelulares. Este supuesto es similar a los mecanismos propuestos en la mecanotransducción como medida terapéutica, como ejemplo de éste se encuentran los ejercicios excéntricos en el tratamiento de las tendinopatías²¹.
3. Inducción en la deposición de colágeno a través de quimiomodulación, es decir la regulación inducida químicamente con el objetivo de restaurar las propiedades del colágeno presentes en el tejido sano, reparando y

regenerando el tejido al incrementar su fuerza de tensión y elasticidad. Este efecto puede ser el resultado de la estimulación mecánica (mecanotransducción) y la respuesta inflamatoria asociado con el uso de PT.

4. Neurólisis temporal de los nociceptores y quimioneuromodulación, proceso mediante el cual se busca la destrucción de los nociceptores generadores de dolor crónico y la posterior inducción de receptores al dolor con menor sensibilización, este fenómeno se encuentra bien descrito en las técnicas de denervación con fenol²².

Excluyendo los denominados agentes quimiotácticos, todas las soluciones utilizadas en PT tienen el efecto universal de incitar la irritación local del tejido, mecanismo que conduce a la afluencia de diversas células inflamatorias. La inflamación es el primer paso en el proceso de curación de las heridas con la subsecuente formación de tejido de granulación, así como la formación y remodelación de la matriz extracelular. El proceso inflamatorio provoca la afluencia de granulocitos y posteriormente monocitos y macrófagos. Los macrófagos secretan diversos factores de crecimiento que a su vez atraen y activan fibroblastos. Los fibroblastos depositan colágeno nuevo que con el tiempo se contrae provocando que el tejido se acorte, con la tensión generada en el nuevo tejido, las fibras de colágeno se alinean progresivamente en la dirección de la tensión que se ejerce sobre las mismas, lo que finalmente aumentaría la resistencia del tejido a la tracción.

Los diferentes agentes proliferantes han sido clasificados en tres clases por algunos autores⁹.

1. Los agentes osmóticos, incluyen la dextrosa hiperosmolar, el sulfato de zinc, y glicerina, actúan por deshidratación de células locales hasta el punto de ruptura en un proceso denominado «choque osmótico».
2. Los agentes irritantes como fenol y guayacol, su mecanismo de acción es generado al dañar directamente las membranas celulares o provocar que las células locales se vuelvan antigénicas.
3. Los agentes quimiotácticos son la tercera clase, incluye el morruato de sodio. Se postula que esta clase sea un agente quimiotáctico directo de diversas células inflamatorias.

Un estudio realizado por Liu y colaboradores²³, reportó los efectos de las inyecciones con morruato de sodio al 5% en ligamentos colaterales mediales de conejos sanos en la resistencia a la tracción; después de siete semanas reportaron resultados favorables en la masa, espesor y relación peso-longitud del ligamento que recibió PT frente al ligamento contralateral utilizado como control. Un estudio más reciente realizado por Freeman y colaboradores²⁰, en cultivos celulares, en que fue utilizada una solución con dextrosa al 25%, fenol al 2%, glicerina al 25% y agua esterilizada a diferentes dosis de esta

solución, se reportó diferencias en la tasa inicial de muerte celular generada y el tiempo posterior en la recuperación y proliferación del cultivo, este estudio sugiere una importante correlación entre las dosis utilizadas del agente de PT y los intervalos de tiempo entre aplicación.

Existen diversos tipos de agentes utilizados en la PT, los más estudiados y reportados son la dextrosa hiperosmolar, fenol-glicerina-glucosa y el morruato de sodio^{24,25}. El fenol-glicerina-glucosa se incluye en la mayoría de los estudios publicados originalmente. La dextrosa hiperosmolar parece ser el agente más utilizado hoy en día, seguido del morruato de sodio utilizado con menor frecuencia²⁶. Una revisión realizada por Dagenais y colaboradores²⁷, reporta 20 diferentes tipos de soluciones solas y en combinación utilizadas como agentes de PT en el manejo del dolor espinal, utilizando en la mayoría de los estudios algún anestésico local como lidocaína durante el procedimiento, la solución PT más comúnmente utilizada fue dextrosa al 12.5%, glicerina al 12.5%, fenol al 1.25% y lidocaína al 0.5%, siendo la combinación de dextrosa en diferentes concentraciones con o sin anestésico local la segunda más utilizada.

Las indicaciones para la PT no son específicas y aún no se encuentran definidas por ensayos clínicos. Como indicaciones generales, se puede aplicar en el dolor que se presupone que se origina por ligamentos, tendones, microtraumatismos de repetición en articulaciones, esguinces repetitivos o la sospecha de deficiencia de colágeno en estructuras de soporte articular. El diagnóstico de estas deficiencias se basa en la historia clínica y la exploración física del paciente, así como el uso de estudios por imagen. Clínicamente el dolor al presionar sobre ligamentos superficiales, las pruebas de estrés sobre los ligamentos y articulaciones, la laxitud articular secundaria a lesión ligamentaria, pueden orientar a la sospecha, sin embargo, se requiere una revisión extensa de la semiología del paciente. La indicación para la PT incluso puede ser, un dolor que se presupone se origina en el ligamento, unión miotendinosa u osteotendinosa que no ha respondido a otros tratamientos más conservadores²⁴. Los mecanismos expuestos previamente sobre el funcionamiento de los agentes proliferantes convierten a la PT en una opción de tratamiento para entesopatías dolorosas crónicas, tendinopatías, laxitud ligamentaria, que a su vez son componentes histopatológicos del dolor de origen facetario, del disco intervertebral, del ramo dorsal y/o de la cresta iliaca¹⁹.

El Instituto Nacional de la Salud en los Estados Unidos de América (NHI por sus siglas en inglés) identifica la PT como una terapia de medicina alternativa y complementaria (CAM por sus siglas en inglés), tiene financiados dos ensayos clínicos en curso sobre PT. Los centros para Medicare y Medicaid, así como los servicios y la administración de veteranos han revisado la literatura existente en PT para lumbalgia crónica y todas las indicaciones que existen en manejo de patologías

musculoesqueléticas y la evidencia existente⁷. Aunque no existen pautas formales de la práctica en PT, el tratamiento comúnmente se compone de varias sesiones de inyecciones colocadas cada dos a seis semanas hasta varios meses. Durante una sesión de PT individual, una solución terapéutica, que puede ser exclusivamente dextrosa o combinaciones diversas con fenol, glicerina, morruato y anestésicos locales, a diferentes concentraciones, son inyectadas en los sitios de los ligamentos dolorosos e inserciones tendinosas, así como los espacios articulares vecinos²⁸.

APLICACIONES CLÍNICAS

Osteoartritis

La osteoartritis es una patología frecuente, siendo la rodilla la articulación más frecuentemente afectada¹⁰. Es una enfermedad dolorosa, en muchas ocasiones resistente a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Los pacientes tienen que tomar altas dosis de analgésicos y antiinflamatorios no esteroides que pueden causar efectos secundarios perjudiciales si son utilizados durante largos periodos²⁹. La aplicación de agentes proliferantes es una herramienta utilizada en el manejo de la osteoartritis de rodilla, buscando activación de la cascada inflamatoria que induce la liberación de factores inflamatorios³⁰.

El estimulante más usado de forma intraarticular es la dextrosa³¹⁻³³. Un estudio realizado por Poupak Rahimzadeh y colaboradores, comparó la eficacia de tres tratamientos en la osteoartritis de rodilla: inyección intraarticular de eritropoyetina, inyección intraarticular de dextrosa al 25% y radiofrecuencia pulsada; reportando una mayor disminución del dolor y mejoría en el rango de movimiento, en el grupo en tratamiento con eritropoyetina (considerada un agente proliferativo por los propios autores)³⁰. Rabago y colaboradores, evaluaron la aplicación intraarticular de dextrosa con lidocaína e inyección extraarticular de morruato de sodio, dextrosa y lidocaína en pacientes con osteoartritis de rodilla (grupo de intervención), contra la inyección de solución salina con lidocaína intraarticular y extraarticular más un programa de ejercicios de rodilla en casa (grupo control/placebo). Los autores concluyeron que la PT fue un tratamiento seguro, con mejoría significativa en la calidad de vida, la intensidad del dolor y la función durante el periodo de seguimiento de 52 semanas. Entre los participantes del grupo que recibió PT, la resonancia magnética mostró estabilidad en la pérdida del volumen del cartílago, que se correlacionó con una mejoría en las puntuaciones de dolor, lo que sugiere que la PT puede tener un mecanismo específico de acción a nivel neurosenso-rial para regular el dolor³⁴.

En otro estudio aleatorizado, doble ciego, en pacientes con osteoartritis de rodilla, Rabago y colaboradores, compararon

la inyección de dextrosa (grupo activo) contra la inyección de solución salina y ejercicios en casa (grupo control). Inyecciones extra- e intraarticulares se realizaron respectivamente a las 1, 5, y 9 semanas. No existieron diferencias iniciales entre los grupos. Todos los grupos presentaron mejores puntuaciones compuestas de WOMAC en comparación con el estado basal a las 52 semanas. Ajustado por sexo, edad e índice de masa corporal, las calificaciones WOMAC de los pacientes que recibieron la PT dextrosa mejoraron más, que los puntajes de los pacientes que recibieron solución salina y ejercicio y superaron la diferencia mínima clínicamente importante en la escala WOMAC. Las puntuaciones de dolor de rodilla también mejoraron más en el grupo de PT³⁵. En el 2000 Reeves y Hassanein realizaron un ensayo clínico aleatorio doble ciego en el que se comparó la efectividad de la proloterapia comparada contra placebo (agua inyectable) en pacientes con OA de las articulaciones trapeciometacarpiana, interfalángica del primer dedo, en este estudio dieron seguimiento durante seis meses a 27 pacientes con cambios clínicos y radiográficos atribuibles a OA del mayores de 40 años con más de seis meses de evolución, a quienes se les realizó goniometría, perimetría de las articulaciones y EVA, los pacientes fueron divididos en dos grupos: uno a quienes se les administró dextrosa al 10% y lidocaína y otro a quienes se les aplicó lidocaína y agua inyectable, no tuvieron características sociodemográficas significativamente diferentes, en este estudio se encontró que a los seis meses de seguimiento en el grupo de proloterapia el dolor en reposo y durante la actividad disminuía aunque no significativamente (disminución de menos de tres puntos respecto al EVA de inicio), sin embargo, el arco de movimiento mejoró de forma importante. Los autores concluyen que la proloterapia es útil para el manejo de estos pacientes disminuyendo el dolor y mejorando el arco de movimiento con mínimos efectos adversos³².

En un ensayo clínico no aleatorizado doble ciego, realizado por Jahangiri y colaboradores, en el que se comparó la efectividad del uso de dextrosa hipertónica contra inyección de esteroide local en pacientes con osteoartritis de la articulación de la primera metacarpofalángica, en este estudio se seleccionaron 60 pacientes con osteoartritis de la primer metacarpofalángica de más de 40 años, con datos clínicos y radiológicos atribuibles a osteoartritis, con más de tres meses de evolución y un EVA superior a tres, a quienes se les dio un seguimiento de seis meses, fueron distribuidos de manera aleatoria en dos grupos, uno a quienes se les aplicó 40 mg de metilprednisona y lidocaína y otro a quienes se les aplicó dextrosa al 20% y lidocaína, se encontró una disminución de dolor importante del EVA a los dos meses de la inyección, sin embargo, posterior a este tiempo el grupo de metilprednisona se mantuvo e incluso en algunos pacientes incrementó levemente con respecto a los valores obtenidos a los dos meses, en cambio en el grupo de dextrosa hipertónica se mantuvo

la disminución del dolor e incluso continuó bajando el dolor medido por EVA³⁶.

Existe un reporte de caso de Grote y colaboradores de una paciente de 18 años de edad con diagnóstico de ruptura completa del ligamento cruzado anterior, tratada mediante PT donde a la semana 15 posterior al inicio del tratamiento la paciente presentó prueba del cajón anterior negativa y resonancia magnética mostrando un ligamento cruzado anterior íntegro con fibrosis. Posteriormente, regresó a su actividad deportiva completa. Los autores concluyeron que la PT puede ser una alternativa a la cirugía en pacientes cuidadosamente seleccionados, siendo este caso coherente con los resultados de estudios recientes a nivel piloto y sugiere la necesidad de ensayos clínicos rigurosos que evalúen la PT como tratamiento para el ligamento y lesión en el tendón en pacientes seleccionados³⁷.

En el 2003 Reeves y Hassanein reportaron el seguimiento de 18 pacientes con laxitud del ligamento cruzado anterior a quienes se les aplicó dextrosa al 10% a los 0, 2, 4 y 6 meses y posteriormente a los 12 meses dextrosa al 25% y nuevamente cada dos a cuatro meses inyección de dextrosa al 10 o al 25% hasta los 36 meses, en este estudio se realizó la medición de la laxitud del ligamento cruzado anterior a través del dispositivo artrográfico KT1000, al final del estudio, 16 pacientes completaron el seguimiento, seis de los pacientes obtuvieron valores normales de elasticidad del ligamento cruzado anterior a los seis meses, todos los pacientes presentaron una disminución variable del dolor en reposo y con la actividad física y una mayor percepción de bienestar, el edema medido por perimetría transpatelar, disminuyó en el 63% de los participantes y el rango de movimiento y prueba artrográfica en el 71% de los pacientes, el estudio mostró efectos benéficos con el uso de dextrosa hipertónica, sin embargo, se requieren de estudios con mayor rigurosidad metodológica para esclarecer la efectividad del tratamiento³⁸.

Articulación temporomandibular

Muchos pacientes tienen luxación recidivante de la articulación temporomandibular que puede ocurrir durante actividades cotidianas como bostezar y reír, lo que genera angustia, ya que existe constantemente el temor de dislocación. En un episodio típico, el cóndilo mandibular queda desplazado desde la fosa glenoidea y bloqueado en la eminencia articular anterior; esto conduce a varios tipos de malestar incluyendo la incapacidad para cerrar la boca, dolor preauricular, dolor a la palpación de los músculos de la masticación y dificultad con el habla^{39,40}. Zhou H y colaboradores, en un estudio prospectivo, no cegado, no aleatorizado, en pacientes con dislocación de la articulación temporomandibular, tratados con una solución de lidocaína al 2% y a los 10 minutos posteriores aplicación de dextrosa al 50%, reportaron disminu-

ción de dislocación y dolor durante los 12 meses que se dio seguimiento a los pacientes⁴⁰. Ungor y colaboradores en un estudio retrospectivo con 10 pacientes, reporta disminución del dolor y mejoría funcional⁴¹. Refai y colaboradores en un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, contra placebo, en el que el grupo de tratamiento recibió una inyección de dextrosa al 10% con mepivacaína, en total cuatro inyecciones con intervalo de seis semanas entre cada aplicación. Al final del estudio, se demostró una mejoría importante en el dolor de la ATM a la palpación y el número de episodios de luxación, sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, excepto en la apertura máxima de la boca, ya que en el grupo activo se mostró una reducción significativa en la apertura máxima de la boca en la semana 12⁴².

Epicondiosis lateral

La epicondiosis lateral o codo de tenista es una patología común, afecta de 1-3% de la población. Hombres y mujeres son igualmente afectados, la presentación más frecuente ocurre entre los 35 y 50 años. Los síntomas más frecuentes son dolor en la cara lateral del codo, disminución de la fuerza de presión en la mano, especialmente con la muñeca en extensión. La persistencia de los síntomas puede presentarse en promedio de seis meses a dos años⁴³. Los estudios histológicos de las muestras de pacientes con epicondiosis lateral crónica sugieren que no es una enfermedad inflamatoria aguda, sino un trastorno con fracaso del proceso de reparación del tendón normal asociada a degeneración angiofibroblástica⁴⁴. Por lo que se prefiere la denominación de esta patología como epicondiosis o entesopatía en lugar de epicondilitis. Existe evidencia que sugiere que el factor predominante implicado es un proceso degenerativo en lugar de un proceso inflamatorio⁴⁵. Scarpone y colaboradores, realizaron un ensayo clínico doble-cego, en 24 adultos con epicondilitis lateral refractaria, los pacientes del grupo de PT recibieron una solución de morruato de sodio, dextrosa al 50%, lidocaína y solución salina, mientras que el grupo control recibió un inyección de solución salina al 0.9%, con un total de tres aplicaciones, una basal, a las cuatro y ocho semanas posteriores. Reportando una disminución del dolor, mejoría en la presión gruesa estadísticamente significativa en el grupo tratado con PT, con una mejoría sostenida hasta las 52 semanas⁴⁶. Rabago y colaboradores compararon la eficacia de dos agentes proliferantes en un ensayo clínico aleatorizado, piloto, con 32 pacientes con epicondiosis lateral crónica, divididos en tres grupos: PT con dextrosa, PT con dextrosa y morruato de sodio y tercer grupo sólo conducta expectante (esperar y observar). Tanto el grupo de PT con dextrosa como el grupo de PT con dextrosa y morruato de sodio presentaron una mejoría en la semana 16, el grupo de PT con dextrosa presentó una mayor fuerza de presión en la mano que los otros dos grupos, concluyendo que la PT es un método seguro

para el tratamiento de la epicondilitis⁴⁷. Carayannopoulos y colaboradores, compararon la eficacia de la inyección con PT utilizando una combinación de fenol 1.2%, glicerina 12.5%, dextrosa 12.5% y agua inyectable, contra la inyección de metilprednisona 40 mg en pacientes con epicondilitis lateral crónica, con una intensidad del dolor suficiente para dificultar su participación en actividades deportivas o levantar objetos pesados, mediante un estudio con diseño prospectivo, aleatorizado doble ciego. Al final del periodo de seguimiento de seis meses no encontró una diferencia significativa entre ambos grupos, presentando ambos disminución en el dolor para las escalas utilizadas⁴⁵.

Fasciopatía plantar

La fascitis plantar es una causa frecuente de dolor en la región plantar del talón. El término fascitis plantar para esta condición, es confuso y poco preciso, ya que existe un proceso degenerativo causado por microdesgarros (fasciosis) similares a los observados en la tendinosis, acompañado de degeneración de colágeno en los tendones y engrosamiento de la fascia plantar que predominan sobre los cambios inflamatorios. Este es un proceso similar a los cambios histopatológicos que han sido reportados en tendón y trastornos de ligamentos. El término fasciopatía plantar refleja mejor la patología subyacente dentro de la fascia, ya que rara vez, incluye células inflamatorias⁴⁸. Aproximadamente el 10% de pacientes no responden favorablemente a las terapias conservadoras y requieren de tratamientos como la terapia con inyecciones, la terapia de ondas de choque extracorpóreas y en algunos casos, la liberación quirúrgica de la fascia plantar. Kim y colaboradores, en un estudio aleatorizado, de un ciego, compararon los resultados entre el tratamiento con plasma rico en plaquetas y el tratamiento con dextrosa/lidocaína, ambos tratamientos presentaron buenos resultados en disminución del dolor y discapacidad, los autores concluyeron que ambos tratamientos pueden ser eficaces para el tratamiento de la fasciopatía plantar, el tratamiento con plasma rico en plaquetas puede conducir a una mayor mejoría funcional inicialmente en comparación con el tratamiento con PT⁴⁹.

Columna

El dolor cervical crónico es particularmente difícil de tratar, los tratamientos convencionales para el tratamiento del dolor cervical crónico siguen siendo discutibles e incluyen intervenciones como el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroides y opioides para el control del dolor, collarín cervical, reposo relativo, fisioterapia, terapia manual, ejercicios de fortalecimiento y bloqueos nerviosos. Sin embargo, la literatura sobre los resultados del tratamiento a largo plazo no ha sido concluyente^{33,50-53}.

Los ligamentos capsulares son las principales estructuras de estabilización de las articulaciones de la columna cervical y han sido implicados como una fuente importante de dolor cervical crónico. Este dolor puede reflejar un estado de inestabilidad en la columna cervical y es un síntoma común a una serie de condiciones tales como la hernia discal, espondilosis cervical, lesión de latigazo y trastornos asociados a lesión por latigazo cervical, insuficiencia vertebrobasilar, y el síndrome de Barré-Lieou⁵⁰. Si la inestabilidad articular es el problema fundamental que causa cervicalgia crónica, un nuevo enfoque de tratamiento con PT puede estar justificado.

La PT tiene una larga historia de uso en las lesiones cervicales de tipo latigazo, con subsecuente lesión de tejidos blandos del cuello. En estudios separados, Hackett y sus colegas, tuvieron desde el principio resultados muy exitosos en el tratamiento de lesiones de ligamentos; más del 85% de los pacientes con síntomas relacionados con la lesión del ligamento cervical, incluyendo aquéllos con cefalea, reportando que tenían menor o nulo dolor residual y ningún otro síntoma posterior a PT, hallazgos que posteriormente se han replicado en otros estudios⁵⁴.

Una revisión Cochrane publicada en el año 2007, concluyó que son contradictorias las pruebas con respecto a la eficacia de las inyecciones de proloterapia para pacientes con dolor lumbar crónico. Aparentemente, usar la proloterapia como tratamiento único, no es efectiva para el manejo del dolor lumbar crónico. Si se combina la PT con la manipulación espinal, ejercicio y otras cointervenciones, la proloterapia puede mejorar el dolor lumbar crónico y la discapacidad. Debido a la heterogeneidad clínica entre los estudios y la presencia de cointervenciones, es difícil la obtención de conclusiones definitivas⁵⁵.

Los efectos adversos comunes reportados con el uso de agentes proliferantes son incremento del dolor lumbar, rigidez en el dorso, dolor en miembros pélvicos, cefalea, náusea, dolor espinal torácico. Los efectos adversos serios, aunque raros, existen reportes de meningitis, aracnoiditis, paraplejía espástica, encefalomielitis y muerte²⁷.

EXPERIENCIA DE NUESTROS SERVICIO CON EL USO DE AGENTES PROLIFERATIVOS

Desde nuestra perspectiva la aplicación de cualquier tratamiento basado en PT requiere el análisis de los siguientes puntos:

- Un diagnóstico preciso.
- Comprender a profundidad los mecanismos de acción de los diferentes agentes utilizados en PT, así como las diversas soluciones, como dextrosa a diferentes concentraciones, solución salina, lidocaína en diferentes presentaciones, fenol a diferentes diluciones, morruato de sodio, glicerina, etcétera.

- Conocimiento profundo de la fisiopatología de la enfermedad a tratar, lo cual nos brinda, no sólo un sustento biológico que justifique la aplicación del agente proliferativo, sino también nos da herramientas para determinar la respuesta esperada en los tejidos y cómo esta favorecerá el intento de reparación del mismo o la disminución del dolor según el efecto esperado.
- Contar con evidencia de la mayor calidad metodológica y estadística posible, sobre la aplicación del agente utilizado, en la patología a tratar o en su defecto, un conocimiento profundo de la fisiopatología de la enfermedad a tratar y el efecto buscado con el agente proliferante en esta patología, así como la valoración del riesgo beneficio.
- La anatomía de la región a inyectar.
- Insumos adecuados según la región y el tipo de tejido a inyectar. Se debe contar con diversos materiales, jeringas de distintos volúmenes de 1 a 20 mL, agujas de diferentes longitudes y calibres desde agujas de insulina (30G x 13 mm un tipo de aguja de insulina) hasta agujas espinales de diferentes calibres y longitudes (27G de 3 y ½ a 5 pulgadas), solución antiséptica, soluciones anestésicas, campos para cubrir al paciente y/o colocar el material, áreas designadas dentro de la unidad para inyecciones, que cuente con mesas de exploración para el paciente, mesa Pasteur para colocar el material y depósitos para colocación de residuos punzocortantes utilizados. El resto del material, gases estériles, guantes, cubrebocas, así como una zona dentro del servicio para la vigilancia del paciente posterior al procedimiento.
- Consentimiento informado del paciente.
- Conocimiento de los efectos secundarios del agente y del procedimiento, éstos son diversos y dependen del tipo de agente utilizado y la región a inyectar, además de los efectos adversos de cualquier inyección como son infección, hematoma, lesión vascular o nerviosa. Los agentes proliferantes inyectados por sí mismos pueden producir malestar general, fiebre, aumento del dolor en el sitio inyectado, sensación de rigidez en los días posteriores, dolor en la región inyectada en los días posteriores a la aplicación, náusea, vómito, y menos frecuente puede producir diarrea. Los efectos traumáticos de una mala inyección varían según el tejido lesionado, así como los efectos lesivos del proliferante, al colocarlo en una región errónea como meningismo o una franca meningitis química con la inyección en el espacio epidural, subdural, subaracnoidea o medular en el caso de la columna, un conocimiento extenso de la anatomía de la región y la técnica de inyección minimizará todas las complicaciones.

Desde nuestra perspectiva la PT es un tratamiento coadyuvante del paciente, dependiendo de la patología del mismo, se debe de utilizar al mismo tiempo que la PT y como medida

terapéutica principal el tratamiento que cuente con la mayor evidencia disponible para la patología tratada.

Nuestra experiencia como servicio en el manejo de pacientes mediante PT, incluye pacientes con los diagnósticos de cervicalgia crónica no específica (*Figura 1*), lumbalgia crónica no específica (*Figura 2*), probables síndromes de dolor facetarios cervical y lumbar, osteoartritis de rodilla (*Figura 3*), lesiones parciales de ligamentos colaterales en rodilla, epicondilitis lateral y algunos pacientes postoperados de columna lumbar por diversas causas y con diversas técnicas. Todos los pacientes tratados en nuestra unidad mediante esta modalidad terapéutica han sido, los que con terapia física, un adecuado manejo farmacológico e inyecciones con esteroides no han presentado resultados satisfactorios. Hasta el momento de redactar esta revisión contamos con pacientes tratados de más de dos años de evolución, satisfechos con el tratamiento y que recomendarían el mismo a sus familiares o conocidos con patologías similares; cuentan con una disminución de por los menos tres puntos en la escala visual análoga y algunos sin dolor. La duración de una sesión de PT varía según la región a inyectar y el número de sitios seleccionados, los cuales dependen directamente del diagnóstico y la evaluación clínica, que va de los 15 a 45 minutos. Posterior al procedimiento el paciente permanece en la unidad 30 minutos para su recuperación y recibir indicaciones. Muchos pacientes por su decisión regresan a sus actividades cotidianas.

Los efectos adversos más comunes que hemos encontrado son, sensación de mareo inmediatamente después de la inyección que resuelve por lo general en un lapso de 10 minutos, dolor postinyección con una duración máxima de tres días con respuesta favorable al uso de paracetamol y sensación



Figura 1. Paciente con diagnóstico de cervicalgia crónica no específica, con sospecha clínica de síndrome de dolor facetario cervical, previa antisepsia se realiza inyección con aguja de 24G de 3 1/2 pulgadas dirigida hacia la región de las articulaciones facetarias torácicas.

de rigidez articular de uno a siete días. Así como un caso de fiebre (38.3°) a las 24 horas postinyección, donde no se pudo identificar clínicamente un foco infeccioso y que fue resuelto con el consumo de paracetamol durante 48 horas prescrito previamente para el manejo del dolor postinyección, y un caso de mareo, náusea, cefalea, bradicardia, hipotensión, diaforesis, ansiedad, posiblemente asociado con una sobredosis de lidocaína y que resolvió con la aplicación de soluciones cristaloides. Recomendamos al paciente evitar el consumo de AINE durante los siete días posteriores a la inyección, para el control del dolor frecuentemente utilizamos sólo paracetamol entre 500 mg a 1 gramo cada seis a ocho horas a tolerancia en caso de no presentar contraindicaciones al uso del mismo, para pacientes que por cualquier motivo no puedan consumir paracetamol o que el grado de dolor postinyección referido sea de moderado a intenso, prescribimos tramadol.



Figura 2. Paciente con diagnóstico de cervicalgia y dorsalgia crónica no específica, durante la valoración se sospecha de dolor crónico por lesión ligamentaria, se realiza inyección diagnóstica de ligamentos interespinosos y región paravertebral con solución de dextrosa, fenol, glicerina, agua inyectable y lidocaína.



Figura 3. Paciente con diagnóstico de OA de rodilla y bursopatía, previa antisepsia se realiza inyección con aguja de 24G de 3 1/2 pulgadas dirigida hacia las bursas perirrotulianas.

El número de sesiones que hemos implantado oscila entre una a seis a sesiones de PT, la decisión de continuar con más de una sesión depende de los resultados clínicos de la primera, en caso de que el paciente presente una respuesta favorable con la primera sesión, continuamos con las mismas hasta obtener la máxima mejoría posible, con un lapso entre las mismas en promedio de tres semanas.

CONCLUSIONES

La PT es una opción que se puede sumar al arsenal con el que contamos para el tratamiento de las patologías musculoesqueléticas que generan dolor crónico. Aunque se requiere de la realización de ensayos clínicos que establezcan evidencia sobre su efectividad, dosis, intervalos y técnicas, parece ser una opción promisoriosa, además de que para la mayoría de las sustancias que se utilizan es una opción bastante económica. Consideramos que es una terapéutica que requiere un profundo conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad a tratar, así como de la anatomía de la región a inyectar para lograr los efectos esperados.

REFERENCIAS

- Villaseñor-Moreno JC, Escobar-Reyes VH, De la Lanza-Andrade LP, Guizar-Ramírez BI. Síndrome de dolor miofascial. Epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Esp Med Quir.* 2013; 18: 148-157.
- Villaseñor-Moreno JC, Escobar-Reyes VH, Sánchez-Ortiz AO, Quintero-Gómez JJ. Dolor de miembro fantasma: fisiopatología y tratamiento. *Rev Esp Med Quir.* 2014; 19: 62-68.
- Villaseñor-Moreno JC, Sánchez-Ortiz AO, Herrera-Flores R. Plasma rico en plaquetas y tendinopatías. *Rev Esp Med Quir.* 2014; 19: 316-325.
- Distel LM, Best TM. Prolotherapy: a clinical review of its role in treating chronic musculoskeletal pain. *PM R.* 2011; 3 (6 Suppl 1): S78-S81.
- Hackett GS, Hemwall GA, Montgomery GA. *Ligament and tendon relaxation treated by prolotherapy.* 5th edition. Oak Park (IL): Gustav A. Hemwall; 1993.
- Banks AR. A rationale for prolotherapy. *J Orthop Med.* 1991; 13: 54-59.
- Rabago D, Slattengren A, Zgierska A. Prolotherapy in primary care practice. *Primary Care.* 2010; 37: 65-80.
- Maxwell NJ, Ryan MB, Taunton JE, Gillies JH, Wong AD. Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 189 (4): W215-20.
- DeChellis DM, Cortazzo MH. Regenerative medicine in the field of pain medicine: prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy-Theory and evidence. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management.* 2011; 15 (2): 74-80.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986; 29 (8): 1039-1049.
- Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. Review article. *Surgery (Oxford).* 2013; 31 (2): 49-53.
- Groen GJ, Baljet B, Drukker J. Nerves and nerve plexuses of the human vertebral column. *Am J Anat.* 1990; 188 (3): 282-296.
- Shah RV, Everett CR, McKenzie-Brown AM, Sehgal N. Discography as a diagnostic test for spinal pain: a systematic and narrative review. *Pain Physician.* 2005; 8 (2): 187-209.
- Okada K, Ohtori S, Inoue G, Orita S, Eguchi Y, Nakamura J et al. Inter-spinous ligament lidocaine and steroid injections for the management of baastrop's disease: a case series. *Asian Spine J.* 2014; 8 (3): 260-266.
- Harmon D, Alexiev V. Sonoanatomy and injection technique of the iliolumbar ligament. *Pain Physician.* 2011; 14 (5): 469-474.
- Doherty C, Delahunty E, Caulfield B, Hertel J, Ryan J, Bleakley C. The incidence and prevalence of ankle sprain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Sports Medicine.* 2014; 44 (1): 123-140.
- Provenzano PP, Heisey D, Hayashi K, Lakes R, Vanderby R Jr. Sub-failure damage in ligament: a structural and cellular evaluation. *J Appl Physiol.* 2002; 92 (1): 362-371.
- Palesy PD. Tendon and ligament insertions a possible source of musculoskeletal pain. *Cranio.* 1997; 15 (3): 194-202.
- Linetsky FS, Manchikanti L. Regenerative injection therapy for axial pain. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2005; 9 (1): 40-49.
- Freeman JW, Empson YM, Ekwueme EC, Paynter DM, Brolinson PG. Effect of prolotherapy on cellular proliferation and collagen deposition in MC3T3-E1 and patellar tendon fibroblast populations. *Transl Res.* 2011; 158 (3): 132-139.
- Kjaer M, Jorgensen NR, Heinemeier K, Magnusson SP. Exercise and regulation of bone and collagen tissue biology. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 135: 259-291.
- Jackson TP, Gaeta R. Neurolytic blocks revisited. *Curr Pain Headache Rep.* 2008; 12 (1): 7-13.
- Liu YK, Tipton CM, Matthes RD, Bedford TG, Maynard JA, Walmer HC. An *in situ* study of the influence of a sclerosing solution in rabbit medial collateral ligaments and its junction strength. *Connect Tissue Res.* 1983; 11 (2-3): 95-102.
- Dagenais S, Oguneitan O, Haldeman S, Wooley JR, Newcomb RL. Side effects and adverse events related to intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for back and neck pain: a survey of practitioners. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87 (7): 909-913.
- Rabago D, Best TM, Zgierska AE, Zeisig E, Ryan M, Crane D. A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet-rich plasma. *Br J Sports Med.* 2009; 43 (7): 471-481.
- Jensen KT, Rabago DP, Best TM, Patterson JJ, Vanderby R Jr. Response of knee ligaments to prolotherapy in a rat injury model. *Am J Sports Med.* 2008; 36 (7): 1347-1357.
- Dagenais S, Haldeman S, Wooley JR. Intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for spinal pain: a critical review of the literature. *Spine J.* 2005; 5 (3): 310-328.
- Colón Y. Patient education and self-advocacy: questions and responses on pain management. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2009; 23 (1): 51-61.
- Klinge SA, Sawyer GA. Effectiveness and safety of topical versus oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a comprehensive review. *Phys Sportsmed.* 2013; 41 (2): 64-74.
- Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SH, Entezary SR, Nasiri AA, Ziaefard M. Investigation the efficacy of intra-articular prolotherapy with erythropoietin and dextrose and intra-articular pulsed radiofrequency on pain level reduction and range of motion improvement in primary osteoarthritis of knee. *J Res Med Sci.* 2014; 19 (8): 696-702.
- Reeves KD, Hassanein K. Randomized prospective double-blind placebo-controlled study of dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis with or without ACL laxity. *Altern Ther Health Med.* 2000; 6 (2): 68-74, 7-80.
- Reeves KD, Hassanein K. Randomized, prospective, placebo-controlled double-blind study of dextrose prolotherapy for osteoarthritic thumb and finger (DIP, PIP, and trapeziometacarpal) joints: evidence of clinical efficacy. *J Altern Complement Med.* 2000; 6 (4): 311-320.

33. Martel J, Dugas C, Dubois JD, Descarreaux M. A randomized controlled trial of preventive spinal manipulation with and without a home exercise program for patients with chronic neck pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12: 41.
34. Rabago D, Kijowski R, Woods M, Patterson JJ, Mundt M, Zgierska A et al. Association between disease-specific quality of life and magnetic resonance imaging outcomes in a clinical trial of prolotherapy for knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013; 94 (11): 2075-2082.
35. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2013; 11 (3): 229-237.
36. Jahangiri A, Moghaddam FR, Najafi S. Hypertonic dextrose versus corticosteroid local injection for the treatment of osteoarthritis in the first carpometacarpal joint: a double-blind randomized clinical trial. *J Orthop Sci.* 2014; 19 (5): 737-743.
37. Grote W, Delucia R, Waxman R, Zgierska A, Wilson J, Rabago D. Repair of a complete anterior cruciate tear using prolotherapy: a case report. *Int Musculoskelet Med.* 2009; 31 (4): 159-165.
38. Reeves KD, Hassanein KM. Long-term effects of dextrose prolotherapy for anterior cruciate ligament laxity. *Altern Ther Health Med.* 2003; 9 (3): 58-62.
39. August M, Troulis MJ, Kaban LB. *Hypomobility and hypermobility disorders of the temporomandibular joint.* In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE et al., editors. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. London: BC Decker; 2004. p. 1033-1047.
40. Zhou H, Hu K, Ding Y. Modified dextrose prolotherapy for recurrent temporomandibular joint dislocation. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 52 (1): 63-66.
41. Ungor C, Atasoy KT, Taskesen F, Cezairli B, Dayisoğlu EH, Tosun E et al. Short-term results of prolotherapy in the management of temporomandibular joint dislocation. *J Craniofac Surg.* 2013; 24 (2): 411-415.
42. Refai H, Altahhan O, Elsharkawy R. The efficacy of dextrose prolotherapy for temporomandibular joint hypermobility: a preliminary prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69 (12): 2962-2970.
43. Judson CH, Wolf JM. Lateral epicondylitis: review of injection therapies. *Orthop Clin North Am.* 2013; 44 (4): 615-623.
44. Jobe FW, Ciccotti MG. Lateral and medial epicondylitis of the elbow. *J Am Acad Orthop Surg.* 1994; 2 (1): 1-8.
45. Carayannopoulos A, Borg-Stein J, Sokolof J, Meleger A, Rosenberg D. Prolotherapy versus corticosteroid injections for the treatment of lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *PM R.* 2011; 3 (8): 706-715.
46. Scarpone M, Rabago DP, Zgierska A, Arbogast G, Snell E. The efficacy of prolotherapy for lateral epicondylitis: a pilot study. *Clin J Sport Med.* 2008; 18 (3): 248-254.
47. Rabago D, Lee KS, Ryan M, Chourasia AO, Sesto ME, Zgierska A et al. Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for lateral epicondylitis (tennis elbow): results of a single-blind, pilot-level, randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013; 92 (7): 587-596.
48. Beeson P. Plantar fasciopathy: revisiting the risk factors. *Foot Ankle Surg.* 2014; 20 (3): 160-165.
49. Kim E, Lee JH. Autologous platelet-rich plasma versus dextrose prolotherapy for the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis. *PM R.* 2014; 6 (2): 152-158.
50. Steilen D, Hauser R, Woldin B, Sawyer S. Chronic neck pain: making the connection between capsular ligament laxity and cervical instability. *Open Orthop J.* 2014; 8: 326-345.
51. Graham N, Gross AR, Carlesso LC, Santaguida PL, Macdermid JC, Walton D et al. An ICON overview on physical modalities for neck pain and associated disorders. *Open Orthop J.* 2013; 7: 440-460.
52. Onyewo O, Manchikanti L, Falco FJ, Singh V, Geffert S, Helm S 2nd et al. An update of the appraisal of the accuracy and utility of cervical discography in chronic neck pain. *Pain Physician.* 2012; 15 (6): E777-E806.
53. Aquino RL, Caires PM, Furtado FC, Loureiro AV, Ferreira PH, Ferreira ML. Applying joint mobilization at different cervical vertebral levels does not influence immediate pain reduction in patients with chronic neck pain: a randomized clinical trial. *J Man Manip Ther.* 2009; 17 (2): 95-100.
54. Hooper RA, Frizzell JB, Faris P. Case series on chronic whiplash related neck pain treated with intraarticular zygapophysial joint regeneration injection therapy. *Pain Physician.* 2007; 10 (2): 313-318.
55. Dagenais S, Yelland MJ, Del Mar C, Schoene ML. Prolotherapy injections for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 (2): Cd004059.

Dirección para correspondencia:
Dr. Julio César Villaseñor-Moreno
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 1669,
Col. Magdalena de las Salinas, 07760,
Gustavo A. Madero, Ciudad de México, D.F.
Teléfono: 52-55-57636799
E-mail: morfeopc1@hotmail.com