

Viscosuplementación con Ácido Hialurónico en Gonartrosis Moderada a Severa: Seguimiento Clínico a 3 Años

David Figueroa,¹ Rodrigo Guiloff,² Alan Garín,² Francisco Figueroa,¹ Benjamín Guiloff,³ Tomás Guarda,³ María Loreto Figueroa⁴

¹Unidad de Rodilla. Departamento de Traumatología y Ortopedia, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile. ²Residente Traumatología y Ortopedia, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile. ³Estudiante Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile. ⁴Estudiante Medicina, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

Introducción: La utilidad y eficacia de la viscosuplementación con Ácido Hialurónico (AH) en el tratamiento de la gonartrosis es debatida. La evidencia regional sobre esta terapia es limitada.

Objetivo: Describir una cohorte de pacientes con gonartrosis moderada a severa, viscosuplementados con AH, objetivando su sobrevida en términos de artroplastia total de rodilla (ATR).

Metodología: Estudio retrospectivo. Criterios de inclusión: gonartrosis tricompartmental moderada a severa sintomática, 60 años o más, al menos 1 infiltración con AH de alto peso molecular y seguimiento mínimo de 2 años. Se analizaron datos demográficos, clínicos, indicación de ATR previo a la infiltración. Se utilizaron las pruebas estadísticas de Kaplan-Meier y Test Exacto de Fisher (significancia de $p < 0,05$).

Resultados: Setenta y tres pacientes (88 rodillas), edad media de 71 años (60-91) fueron reclutados. Seguimiento promedio de $3 \pm 0,60$ años (2-3,60). Rodillas infiltradas libre de prótesis: 95,45%. De estas, 33,33% siguen en consulta por la misma rodilla y 78,6% se han vuelto a infiltrar. Tiempo promedio a ATR en las 4 rodillas operadas: $1,03 \pm 0,75$ años. Indicación de ATR previo a la infiltración: 33,33%. En 2 de ellas, se ha realizado una ATR. Sobrevida libre de ATR a 3,6 años, en pacientes con indicación de ATR previo a la viscosuplementación: 84,4%. Complicaciones: 3,41%. Sinovitis y dolor fueron las únicas complicaciones presentadas.

Conclusión: La viscosuplementación con AH en esta cohorte, mantuvo una sobrevida libre de prótesis mayor al 80% a 3,6 años en pacientes con indicación de ATR, asociado a una baja tasa de complicaciones.

Nivel de evidencia: IV

Tipo de estudio: Serie de casos

Palabras claves: Ácido Hialurónico; Artrosis; Rodilla

ABSTRACT

Introduction: The clinical importance of intra-articular hyaluronic acid (IAHA) therapy in knee osteoarthritis (KOA) has been challenged. There is limited evidence in our region.

Objective: Describe the experience of a cohort of patients with moderate and severe KOA, treated with IAHA injections, evaluating its survivorship in terms of total knee arthroplasty (TKA) as end point result.

Methodology: Retrospective study. Inclusion criteria: moderate and severe tricompartmental KOA, age of 60 years or more, at least 1 IAHA injection and a minimum follow-up of 2 years. Demographic and clinical data and TKA indication before the first IAHA injection were considered for analysis. Statistics included the Kaplan-Meier and Fisher exact test (significance of $p < 0.05$).

Results: Seventy three patients (88 knees), mean age: 71 years (60-91), were followed up for 3 ± 0.60 years (2-3.60). Injected knees without TKR: 95.45%. From these, 33.33% continue in medical attention for knee pain and 78.6% have received another injection. Average time to TKR in the four operated knees: 1.03 ± 0.75 years. TKA indication before the first IAHA injection: 33.33%. Two of them have ended in ATR. Survival at 3.6 years with TKA as endpoint result in patients with TKA indication previous to the first IAHA injection: 84.4%. Complication rate: 3.41%. Synovitis and pain were the only presented complications.

Conclusion: The IAHA therapy in this cohort maintained a survival rate at 3.6 years with TKA as endpoint result in patients with TKA indication previous the first injection over 80%, with a low complication rate.

Level of evidence: IV

Type study: Serie of cases

Key words: Hyaluronic Acid; Osteoarthritis; Knee

INTRODUCCIÓN

La gonartrosis es una patología prevalente a nivel mundial, con una incidencia global de 199,5 casos por 100.000

David Figueroa

dhfigueroa@gmail.com

Recibido: 13 de noviembre de 2017. Aceptado: 20 de noviembre de 2017.

personas/año, que va en aumento.^{1,2} El dolor es el síntoma más importante, generando un discapacidad que altera la calidad de vida. Se describe una pérdida entre 1.857-3.501 años ajustados por calidad de vida y ha sido descrita como la sexta causa de discapacidad no mortal.^{2,3} Además, tiene un alto impacto económico, en Estado Unidos, se estima que se realizan anualmente 620.192 artroplastias to-

tales de rodilla (ATR), alcanzando un costo total de 28.5 billones de dólares.⁴

El dolor crónico de la rodilla de características mecánicas es el principal síntoma de la gonartrosis, el cual tiene un impacto importante limitando la actividad y afectando la calidad de vida de quienes la padecen, siendo una de las primeras causas de discapacidad en adultos mayores.

Hoy en día es ampliamente aceptado que en etapas avanzadas de la enfermedad, la artroplastia total de rodilla es considerado el gold estándar terapéutico, no obstante en etapas precoces, distintas medidas generales (baja de peso, ejercicios, fisioterapia y kinesioterapia, antiinflamatorios) infiltraciones con corticoides y viscosuplementación son las más utilizadas para disminuir los síntomas y controlar la enfermedad.⁵

La viscosuplementación con ácido hialurónico (AH) es parte del arsenal terapéutico en la gonartrosis. El AH es un glicosaminoglicano no sulfatado que se encuentra principalmente en la matriz extracelular de tejidos conectivos y brinda propiedades viscoelásticas en las articulaciones sinoviales. En articulaciones con artrosis, se ha encontrado una menor concentración de AH,⁶ por lo que su administración exógena intraarticular podría restaurar el ambiente homeostático de la articulación. La administración intraarticular de AH en la rodilla, tiene como objetivo fundamental mejorar la calidad del líquido sinovial para retardar la progresión de la degeneración del cartilago articular, tratar los síntomas a corto y mediano plazo, conservar la movilidad y reducir la incapacidad funcional, mediante un efecto antiálgico, antiinflamatorio, anabólico y condroprotector sobre la articulación. Existe amplia evidencia que evalúa la eficacia y seguridad de la viscosuplementación con AH como segunda línea de manejo del tratamiento multimodal en gonartrosis, sin embargo, la variabilidad en los diseños de estudio y el nivel de evidencia han generado un debate sobre la real utilidad e impacto de esta terapia.⁷ Inicialmente la evidencia y guías de manejo recomendaban su uso (ESCEO, EULAR y Cochrane),⁸⁻¹⁰ sin embargo, guías de manejo recientes (AAOS y NIHCEG)^{11,12} han cuestionado su relevancia clínica.^{10,11} La última evidencia disponible argumenta que el AH presenta efectos analgésicos y mejora la funcionalidad; superando al placebo y los corticoides a 6 meses desde su administración.^{7,13} Además, se plantea que tiene el potencial de retardar la ATR en pacientes con gonartrosis moderada a severa sintomática de 1,6 a 2,7 años.^{7,14}

A nivel regional, la evidencia sobre la experiencia clínica con esta terapia en artrosis de rodilla es limitada, y a nuestro entender, no se disponen estudios a nivel sudamericano, que evalúen su potencial benéfico en términos de retrasar la ATR.

El objetivo del presente estudio es describir una cohorte

de pacientes con gonartrosis moderada a severa, en los cuales se realizó viscosuplementación con AH de alto peso molecular, evaluando su sobrevida libre de síntomas, y considerando la ATR como punto final.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un diseño de estudio descriptivo, retrospectivo de pacientes con diagnóstico de gonartrosis moderada a severa sintomática que fueron viscosuplementados con AH de alto peso molecular entre 2014 y 2015 en un mismo centro por un mismo médico. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional (Facultad Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo) y todos los pacientes brindaron consentimiento firmado para su participación.

Sujetos

Los criterios de inclusión fueron: gonartrosis ticompartimental moderada a severa sintomática (Kellgren-Lawrence >3), edad de 60 años o más, viscosuplementados con AH de alto peso molecular y con seguimiento mínimo de 2 años desde la primera infiltración. Se excluyó a sujetos con artrosis secundaria a infección y post traumática y a aquellos con pérdida de seguimiento.

El diagnóstico de los pacientes fue confirmado con radiografías de rodilla estandarizadas en proyecciones antero-posterior, lateral y Rosenberg. Todos los pacientes fueron manejados inicialmente según el esquema de gonartrosis de nuestro centro (graf. 1). Cabe señalar que si bien se sigue el esquema (en que se indica el AH previo a la ATR), hay pacientes en los que, debido a la gravedad de los síntomas y la incapacidad presentada, se les recomienda la ATR en forma inmediata.

Viscosuplementación

La viscosuplementación fue realizada con AH de alto peso molecular (Durolane 60mg/3ml, Bioventus). Se utilizó una técnica estandarizada de infiltración aséptica bajo anestesia local con lidocaína al 2%. Preparación de la piel con clorhexidina gluconato (solución tópica al 2%) y se espera secado al aire libre. Con rodilla en extensión, utilizando una aguja hipodérmica 21G a través del espacio patelar súper lateral, se infiltra lidocaína local hasta alcanzar la cápsula articular. Manteniendo la aguja en posición, se extrae la jeringa y se intercambia por la de AH que viene pre cargada para ser infiltrado. El sitio de punción se cubre con una tórula y parche estéril y se realizan movimientos pasivos de flexo-extensión de la rodilla infiltrada. Se recomienda a todos los pacientes posterior a la infiltración, reposo relativo, frío local intermitente y analgesia SOS por 48 hs.



Gráfico 1: Protocolo Gonartrosis Clínica Alemana de Santiago, Chile.

En primer lugar se realiza una valoración clínica e imagenológica del paciente con sospecha de gonartrosis. Al confirmarse el diagnóstico, se inicia manejo primera línea que consiste en cambios en el estilo de vida (baja de peso, disminución actividad física de impacto, entre otros), tratamiento farmacológico con acetaminofeno y antiinflamatorios no esteroideos y kinesioterapia (fisioterapia y ejercicios de fortalecimiento y elongación muscular). Si el paciente persiste con sintomatología, se inicia manejo de segunda línea, que consiste en viscosuplementación con ácido hialurónico de alto peso molecular, reevaluando a los 6 meses de manejo conservador, se recomienda la artroplastia de rodilla.

Recolección de datos y seguimiento

A través de la revisión de ficha clínica electrónica y el contacto telefónico a todos los pacientes se obtuvo la información necesaria para la investigación. Se definió como resultado primario la sobrevida de la infiltración, considerando la ATR como punto final. Los resultados secundarios fueron: información demográfica, persistencia de consulta por gonalgia en la misma rodilla, número de infiltraciones y las complicaciones, tanto locales como sistémicas, definidas como aquellas que requirieron una nueva consulta al especialista o al servicio de urgencia.

Análisis estadístico

Los datos fueron tabulados inicialmente en una base de datos utilizando Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA). Se utilizó análisis de regresión múltiple y test exacto de Fisher para encontrar correlación entre variables demográficas y parámetros clínicos. Se consideró una significancia estadística con un valor de $p < 0,05$. Para evaluar la sobrevida de la viscosuplementación, se utilizó un análisis de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Un total de 73 pacientes (88 rodillas) cumplieron con los criterios de selección. Los datos demográficos se resumen en la Tabla 1. No hubo relaciones significativas entre la edad y el género con haber finalizado en ATR posterior a la infiltración de AH ($p = 0,934$ y $p = 0,613$ respectivamente).

El seguimiento promedio fue de $3 \pm 0,6$ años (rango: 2-3,6).

A 3 años de seguimiento promedio posterior a la primera infiltración de AH, 4 rodillas (4,54%) finalizaron en ATR. El tiempo promedio a la cirugía de reemplazo fue de $1,03 \pm 0,75$ años. Respecto a las 84 rodillas (94,54%) que permanecieron libre de ATR, 33,3% siguieron consultando por gonalgia en la misma rodilla y de estas, 78,6% se volvieron a infiltrar.

Del total de rodillas infiltradas, 29 rodillas (33,33%) tenían indicación de ATR previo a ser viscosuplementadas. Específicamente en este grupo, al final del seguimiento, 2 rodillas (6,89%) terminaron con ATR. A través de un análisis de Kaplan-Meier, se demostró una sobrevida libre de ATR de 3,6 años, en pacientes con indicación de ATR previo a la viscosuplementación de 84,4% (graf. 2).

Respecto a las complicaciones, 3 rodillas (3,41%) presentaron complicaciones que requirieron una nueva consulta al especialista. En 2 de ellas se presentó sinovitis y dolor y en la restante dolor. Ninguna rodilla presentó infección o necesidad de consulta posterior a la viscosuplementación.

DISCUSIÓN

Se ha postulado que la infiltración articular con AH puede disminuir la inflamación local y recuperar las propiedades viscoelásticas de una articulación artrósica. Variados meta-análisis y revisiones sistemáticas muestran eficacia del AH en disminuir la sintomatología y seguridad en su implementación, sin embargo, debido al nivel de evidencia disponible, las recomendaciones en torno a su uso son debatidas.⁷ A pesar de existir amplia literatura a nivel internacional, la evidencia a nivel sudamericano con AH es limitada, sin encontrarse estudios en esta zona del mundo que muestren la relación de esta terapia con el tiempo de sobrevida libre de ATR luego de la intervención.

En el presente estudio, los resultados evidencian una sobrevida libre de ATR en pacientes con indicación de reemplazo articular de 84,4% a 3,6 años luego de la primera dosis de viscosuplementación. Durante el seguimiento, sólo el 3,41% de la población estudiada presentó complicaciones debido al procedimiento. Las complicaciones reportadas fueron leves, tales como dolor e inflamación en el sitio de punción, ninguna de ellas requirió de procedimientos asociados.

Similar a nuestro estudio, Boutefnouchet et al,¹⁵ revisaron de forma retrospectiva, la efectividad a 5 años del uso de AH de alto peso molecular (Synvisc-One®, Sanofi) en retrasar la ATR en 82 rodillas. Sus resultados demostraron una sobrevida (tiempo libre de ATR) de 67% a 5 años, evidenciando un beneficio clínico significativo del uso de viscosuplementación con AH en pacientes con gonartro-

TABLA 1

Dato demográfico	Resultado
Pacientes (Rodillas)	73 (88 rodillas)
Edad (Media y Rango)	71 (60-91)
Sexo Femenino (%)	59 (67%)
Sexo Masculino (%)	29 (33%)

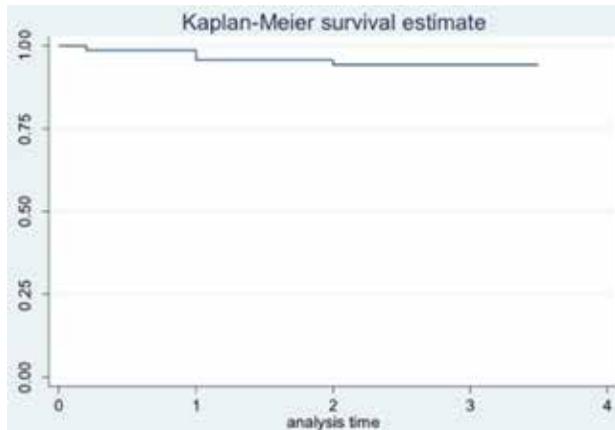


Gráfico 2: Curva de supervivencia libre de ATR en pacientes con indicación de ATR previo a viscosuplementación con AH de alto peso molecular: 84,4%.

Respecto a estudios comparativos, Altman et al.¹⁶ de forma retrospectiva, revisaron 22.500 pacientes entre 18 y 64 años que se realizaron una ATR y evidenciaron que los pacientes que fueron viscosuplementados con AH previamente, la ATR fue 1,6 años más tarde que los pacientes no infiltrados, siendo el tiempo libre de ATR mayor en pacientes con más de 4 infiltraciones de ácido hialurónico. Es importante destacar que no se indica el tipo ni la marca de viscosuplementación utilizada y a diferencia de nuestro estudio, esta investigación fue realizada en pacientes menores de 65 años, sin entregar información sobre la gravedad del daño articular. Es reconocido que el AH tiene mayor evidencia en pacientes con artrosis moderada y mayores de 60 años. Uçar¹⁷ evaluó a un grupo de pacientes mayores de 65 años en forma prospectiva, viscosuplementados con AH en un esquema de 3 pulsos, a 1 año de seguimiento los resultados demostraron que, comparado a su estado previo a la infiltración, en este grupo disminuyó el dolor y mejoraron significativamente en el WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index).

Abbott et al.¹⁸ en su revisión retrospectiva de pacientes con ATR, analizó las diferencias entre 7.000 rodillas sin y 7.000 rodillas con viscosuplementación con AH. Los autores observaron que en el grupo de rodillas viscosuplementadas, el tiempo libre de prótesis fue de 1,7 años y de 6 meses en las rodillas no infiltradas. Además, observaron que a mayor cantidad de infiltraciones con AH, mayor fue el tiempo libre de ATR. En nuestro grupo de pacientes, 30 rodillas (35,7% del grupo libre de ATR) volvieron a infiltrarse

en un rango de 6 meses a 1 año en promedio. En un estudio de costo-efectividad, Mar et al., utilizaron un modelo matemático y demostraron que en 224 pacientes candidatos a ATR, el uso de AH retrasa la ATR en 2,67 años y estimaron un ahorro de €36 millones (42.000.000 US\$) en los primeros 3 años.¹⁹ En Sudamérica y Latinoamérica, la evidencia es limitada. El único estudio encontrado, fue el de Novaes et al.,²⁰ realizado en 7 países latinoamericanos. Los resultados muestran que la infiltración AH de forma sucesiva (una dosis semanal por 5 semanas) mejora la sintomatología en pacientes con gonartrosis moderada a severa sintomática, sin embargo, este estudio evaluó los efectos sólo a las 5 semanas. Al igual que nuestros resultados, demostraron una baja tasa de complicaciones: 2,5%. Sin embargo, este estudio tiene una metodología cuestionable.

A nuestro entender este es el primer estudio a nivel nacional en mostrar la experiencia clínica con viscosuplementación con ácido hialurónico y el primer estudio en nuestro continente en valorar su relación con retrasar la ATR. Consideramos que este estudio es un aporte a la literatura latinoamericana, pues además de ser limitados los estudios en esta región, es importante conocer la realidad regional, pues se ha demostrado que el dolor, al ser una percepción subjetiva, tiene diferencias según etnia.²¹⁻²⁴

Existen un número de factores que pueden limitar la extrapolación de nuestros resultados. En primer lugar, el presente estudio es una revisión retrospectiva, sin grupo de control y sin comparación de resultados funcionales o de escala de dolor entre el estado previo a la intervención y posterior a esta, por lo que se limita el estudio causa efecto de la intervención. Además, la indicación de necesidad de ATR se basa en forma subjetiva por el médico tratante, pero de forma consistente. En búsqueda de acercarnos a una asociación causal, consideramos necesario la realización de futuros estudios comparativos, estratificando según edad, sexo, expectativas y funcionalidad de los pacientes. Evaluar la costo-efectividad de esta intervención en nuestro sistema de salud, así como evaluar otros factores que pudieran tener un rol en el resultado, tales como el número de infiltraciones, la severidad de la gonartrosis, la funcionalidad previa, el estado mental.

CONCLUSIÓN

En la población estudiada, pacientes con indicación de ATR que fueron viscosuplementados con AH de alto peso molecular, se mantuvo una supervivencia libre de prótesis mayor al 80% a 3,6 años, asociado a una baja tasa de complicaciones. En vista a los resultados obtenidos, consideramos que esta terapia tiene un rol en el manejo de los pacientes con GA moderada a severa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson M, Michet C, Ilstrup D, Melton III L. Idiopathic Symptomatic Osteoarthritis of the Hip and Knee: A Population-Based Incidence Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 1990;65(9):1214-1221.
2. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*. 2003;81(9):646-56.
3. Losina E, Walensky R, Reichmann W, Holt H, Gerlovin H, Solomon D et al. Impact of Obesity and Knee Osteoarthritis on Morbidity and Mortality in Older Americans. *Annals of Internal Medicine*. 2011;154(4):217.
4. Youngcharoen P, Hershberger P, Aree-Ue S. Pain in elderly patients with knee osteoarthritis: an integrative review of psychosocial factors. *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing*. 2017;25:19-28.
5. Martínez Figueroa R, Martínez Figueroa C, Calvo Rodríguez R, Figueroa Poblete D. Osteoarthritis (artrosis) de rodilla. *Revista Chilena de Ortopedia y Traumatología*. 2015;56(3):45-51.
6. Santilli V, Paoloni M, Mangone M, Alviti F, Bernetti A. Hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: injection therapies innovations. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2016; May-Aug; 13(2): 131-134.
7. Bhandari M, Bannuru R, Babins E, Martel-Pelletier J, Khan M, Raynauld J et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2017. Sep;9(9):231-246.
8. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45(Suppl. 4): S3-S11.
9. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1145-1155.
10. Bellamy N, et al. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006.
11. AAOS Clinical Practice Guideline. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. 2nd ed. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, http://www.aaos.org/research/guidelines/Treatment_of_Osteoarthritis_of_the_Knee_Guideline.pdf
12. National Clinical Guideline Centre. London: NIHCEG, Osteoarthritis: care and management. 2014.
13. Bannuru R, Kent D, McAlindon T. Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(9):672.
14. Maheu E, Rannou F, Reginster J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016. Feb;45(4):S28-S33.
15. Boutefnouchet T, Puranik G, Holmes E, Bell KM. Hyaluronic Acid Viscosupplementation in the Treatment of Symptomatic Osteoarthritis of the Knee: Clinical Effect Survivorship at 5 Years. *Knee Surgery & Related Research*. 2017;29(2):129-136.
16. Altman R, Fredericson M, Bhattacharyya SK, et al. Association between hyaluronic acid injections and time-to-total knee replacement surgery. *J Knee Surg*. 2016;29:564-70.
17. Uçar D, Dıraçoğlu D, Süleyman T, Çapan N. Intra-Articular Hyaluronic Acid as Treatment in Elderly and Middle-Aged Patients with Knee Osteoarthritis. *The Open Rheumatology Journal*. 2013;7: 38-41.
18. Abbott T, Altman RD, Dimef R, Fredericson M, Vad V, Vitanzo P, et al. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum*. 2013;65:S910-S1.
19. Mar J, Romero Jurado M, Arrospide A, Enrique Fidalgo A, Soler Lopez B. Cost-analysis of viscosupplementation treatment with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013;57:6-14.
20. Novaes AC, Schaiquevich P, Nasswetter G. Multicenter study of hyaluronic acid obtained by biotechnology to evaluate clinical efficacy and safety in knee osteoarthritis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005;25(1):1-7.
21. Campbell C and Edwards R. Ethnic differences in pain and pain management. *Pain Manag*. 2012 May; 2(3): 219-230.
22. Bates MS and Edwards WT. Ethnic variations in the chronic pain experience. *Ethn Dis*. 1992;2:63-83.
23. Rahim-Williams B, Riley III J, Williams A, Fillingim R. A Quantitative Review of Ethnic Group Differences in Experimental Pain Response: Do Biology, Psychology and Culture Matter? *Pain Med*, 2012; 13(4): 522-540.
24. Bates MS, Rankin-Hill L. Control, culture and chronic pain. *Soc Sci Med*. 1994; 39(5): 629-645.