



TESIS DOCTORAL

Cambios ecográficos, sensoriomotores y funcionales en pacientes con epicondilalgia lateral: un estudio observacional de casos y controles

Autor:

Ignacio Cancela Cilleruelo

Directores:

Dr. César Fernández de las Peñas

Dr. José Luis Arias Buría

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2024

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mis directores por acompañarme y guiarme en este proyecto. Al Dr. César Fernández de las Peñas por confiar en mí y darme la oportunidad de hacer esta tesis doctoral y de trabajar en la Universidad que me vio nacer como fisioterapeuta. Igualmente, agradecer al Dr. José Luis Arias Buría la confianza mostrada desde el primer momento, así como la paciencia demostrada a la hora de resolver mis múltiples dudas.

Agradecer también a mis compañeros del grupo de investigación todo el cariño y apoyo recibido durante estos años, y sobre todo por hacerme sentir uno más del equipo desde el primer día. Debo hacer, además, una mención especial a mis compañeros del despacho predoctoral, el Dr. Jorge Rodríguez y la Dra. Paloma Moro, por haber sido los mejores compañeros con los que podía compartir este viaje.

Por otro lado, dar las gracias a todas las personas que me he cruzado durante mi vida profesional y que me han hecho crecer personal y profesionalmente, en especial a los compañeros y deportistas del Centro de Alto Rendimiento de Madrid.

A nivel personal me gustaría dar las gracias a mis amigos, tanto de Aranda como de Madrid, por el apoyo recibido y sobre todo por hacer la vida más fácil y divertida con su compañía.

No puedo acabar sin dar las gracias a mi familia. Siempre me he considerado una persona muy afortunada con la familia que tengo y la que se ha ido formando durante estos últimos años. Me gustaría dar especialmente las gracias a mi madre, Marta, por estar siempre que la he necesitado y por todo lo que me ha enseñado, y a mi hermano Álvaro, por ser no solo un referente sino también un amigo.

Y finalmente debo dar las gracias a mi mujer, Marina, por apoyarme en todos los proyectos que he llevado a cabo, aunque hayan significado horas, días o semanas de ausencia. Gracias por tu cariño y apoyo, y por querer formar junto a mí el proyecto más bonito que podía imaginar, el de una familia juntos.

A la memoria de mi padre,

José Ramón Cancela Izquierdo (1958-2013)

Resumen

Introducción: La epicondialgia es una entidad de dolor caracterizada por la presencia de dolor en la región lateral del codo, y acompañada por pérdida de fuerza durante actividades de agarre o prensión con el miembro superior afecto. En la actualidad se estima que su prevalencia es del 1-3% en la población general, afectando de forma similar a mujeres y hombres. Aunque su fisiopatología es compleja y su patogénesis es multifactorial, a nivel clínico las fuentes de dolor más frecuentes suelen ser el tendón del extensor común, por un proceso patológico del tendón o tendinopatía, así como la musculatura extensora. Por otro lado, otra posible fuente de dolor relacionada con la epicondialgia es el tejido nervioso, en este caso el nervio radial. Hay investigaciones que han observado la presencia de un aumento de la mecano-sensibilidad del nervio radial en sujetos con epicondialgia, lo que puede indicar la presencia de alteraciones del procesamiento nociceptivo y una alteración sensorial específica de dicho nervio.

Objetivos: Los objetivos de la presente tesis doctoral son: 1) evaluar las características de del dolor en pacientes con epicondialgia; 2) analizar las características estructurales del nervio radial en los pacientes con epicondialgia y comparar los hallazgos con sujetos sanos; 3) evaluar las características morfológicas del tendón del extensor común en pacientes con epicondialgia, así como sus características sensoriales, y comparar los hallazgos con sujetos sanos.

Métodos: La presente tesis doctoral empleó una metodología observacional y transversal dividida en tres artículos: un artículo que incluye una cohorte de pacientes con epicondialgia (Estudio 1); y dos artículos en los que se compararon pacientes con epicondialgia frente a sujetos sanos en un diseño de casos y controles (Estudios 2 y 3).

Para el estudio 1, se incluyeron pacientes con epicondialgia (n=37) y se evaluaron variables sociodemográficas (edad, sexo, peso,), clínicas (historia e intensidad de dolor, discapacidad), variables psicofísicas (umbrales de dolor a la presión en 4 puntos del

cuerpo a nivel bilateral), la evaluación de la presencia de síntomas de sensibilización central (cuestionario CSI) y de síntomas relacionados con características neuropáticas del dolor (cuestionario S-LANSS).

Para el estudio 2, se compararon datos de pacientes con epicondialgia (n=37) con un grupo control de características similares (n=37). Se evaluaron bilateralmente los umbrales de dolor a la presión en tres puntos de recorrido del nervio radial y se realizó una evaluación ecográfica bilateral y posterior medición del área de sección transversal del nervio radial en dos puntos de su recorrido.

Para el estudio 3, se compararon datos de los pacientes con epicondialgia (n=37) con un grupo control de características similares (n=37). Se realizó una evaluación de los umbrales de dolor a la presión en a nivel bilateral en zona sintomática (codo), en zonas relacionadas a nivel segmentario (C5-C6 y segundo espacio metacarpiano) y una zona distante y libre de dolor (tibial anterior). Se realizó una evaluación ecográfica bilateral y posterior análisis y mediciones morfológicas (área de sección transversal, grosor y ancho del tejido) tanto del tendón del extensor común como del músculo extensor radial corto del carpo, así como del grosor del músculo supinador.

Resultados: El estudio 1 encontró que el 16% de pacientes presentaban síntomas asociados a sensibilización, mientras que el 35% presentaban síntomas relacionados con características neuropáticas. Ambos tipos de síntomas mostraron relación ($r=0,538$, $p<0,001$). El análisis de regresión reveló que los síntomas asociados a características neuropáticas explicaban el 26,8% de la varianza de los síntomas asociados a sensibilización ($r^2= 0,268$), mientras que los umbrales de dolor a la presión explicaban un 6,6% adicional ($r^2= 0,334$).

El estudio 2 encontró que el nervio radial del lado afecto de los pacientes con epicondilalgia presenta menores umbrales de dolor a la presión en el recorrido de dicho nervio comparado tanto con el lado contralateral ($p < 0,01$) como con ambos lados del grupo control ($p < 0,001$). Además, se encontró que el área de sección transversal del nervio radial del lado afecto es mayor que el del lado no afecto ($p < 0,01$) y que ambos lados del grupo control ($p < 0,001$). Finalmente, se encontró que el área de sección transversal del nervio radial en el surco radial está asociada negativamente con el umbral de dolor a la presión en el mismo punto ($r = -0,496$; $p = 0,002$) y asociado positivamente con la funcionalidad ($r = 0,325$; $p = 0,045$).

El estudio 3 identificó que los pacientes con epicondilalgia muestran menores umbrales de dolor a la presión a nivel bilateral de forma generalizada ($p < 0,001$) y menores umbrales de dolor a la presión en el epicóndilo lateral y segundo metacarpiano en el lado sintomático, en comparación con el lado no afecto. Además, se observó que los valores de las mediciones morfológicas del tendón (área de sección transversal y ancho) son mayores que los del grupo control (bilateralmente) ($p < 0,001$), y el grosor del tendón es mayor que el del lado no afecto ($p < 0,01$). Las mediciones morfológicas no mostraron relación con la evaluación sensorial.

Conclusiones: Se identificaron en pacientes con epicondilalgia ciertos síntomas asociados a características neuropáticas del dolor y/o a la presencia de sensibilización central. Además, estas características estuvieron asociadas. El umbral de dolor a la presión a nivel del codo (sensibilización periférica) estuvo asociado a los síntomas con características neuropáticas del dolor.

Segundo, se ha encontrado hiperalgesia a la presión en el recorrido del nervio radial, así como la presencia de una inflamación neural caracterizada por un aumento de su área de sección transversal comparado con el lado no afecto y con sujetos control. Estos hallazgos

podrían sugerir la presencia de sensibilización en el tejido nervioso de estos pacientes, y que el nervio radial podría considerarse una estructura periférica capaz de iniciar y mantener la alteración del procesamiento del dolor de estos pacientes.

Finalmente, se ha encontrado una hiperalgesia a la presión generalizada sugerente de la presencia de sensibilización, así como ciertos cambios morfológicos del tendón extensor, pero no de los músculos evaluados. Además, no se encontró asociación entre la evaluación de la sensibilidad a la presión y los cambios morfológicos en el tendón.

Palabras clave: Tendinopatía, epicondilalgia, sensibilización, ultrasonografía, umbral de dolor, nervio radial.

Abstract

Introduction: Lateral epicondylalgia is a pain condition characterized by the presence of pain in the lateral region of the elbow, and it is accompanied by strength lost during gripping activities with the affected upper extremity. Its prevalence is estimated to be 1%-3% in the general population, affecting women and men similarly. Although the pathophysiology of lateral epicondylalgia is complex and its pathogenesis is multifactorial, clinically, the most frequent sources of pain are considered the common extensor tendon, due to a pathological process of the tendon, a process called tendinopathy, as well as the extensor muscles. Further, another possible source of pain related to epicondylalgia is the nervous tissue, in this case the radial nerve. Some studies have found an increased mechano-sensitivity of the radial nerve in subjects with lateral epicondylalgia, indicate of altered nociceptive processing and a specific sensory sensitivity of the radial nerve. Thus, different studies have shown that the radial nerve in patients with lateral epicondylalgia may present morphological changes, such as an increase in the cross-sectional area of the nerve in the affected extremity.

Objectives: The objectives of this PhD thesis were: 1) to evaluate the pain phenotype in patients with lateral epicondylalgia; 2) to analyze the structural characteristics of the radial nerve in patients with lateral epicondylalgia and compare the findings with healthy subjects; 3) to evaluate the morphological characteristics of the epicondylar common extensor tendon in patients with lateral epicondylalgia as well as its sensory characteristics, and compare the findings with healthy subjects.

Methods: This PhD thesis used an observational and transversal design divided into three different chapters: chapter one including a cohort of individuals with lateral epicondylalgia (Study 1) and two studies where some variables were compared between patients with lateral epicondylalgia and healthy subjects, in a case-control design (Studies 2 and 3).

In study 1, in 37 patients with lateral epicondylalgia, sociodemographic (age, sex, weight, height), clinical (history of symptoms, pain intensity, related-disability) and psychophysical (pressure pain thresholds) variables as well as the evaluation of sensitization-associated symptoms (CSI) and neuropathic-associated symptoms (S-LANSS questionnaire) were evaluated.

In study 2, pressure pain thresholds bilaterally at three points along the radial nerve path and bilateral ultrasound evaluation of the cross-sectional area of the radial nerve at two points were compared between patients with lateral epicondylalgia (n=37) and healthy matched controls (n=37).

In study 3, widespread pressure pain thresholds (symptomatic local area-elbow, segmental-related areas-C5-C6/ second metacarpal space, and one remote area-tibialis anterior) and a bilateral ultrasound morphological analysis of cross-sectional area, thickness and width of both the common extensor tendon and the extensor carpi radialis brevis muscle, as well as thickness of supinator muscle were compared between patients with lateral epicondylalgia (n=37) and healthy matched controls (n=37).

Results: Study 1 found that 16% of the patients presented sensitization-associated symptoms while 35% of patients presented neuropathic-associated symptoms. Both types of symptoms seem to be related ($r=0.538$, $p<0.001$). Regression analysis revealed that neuropathic-associated symptoms explained 26.8% of the variance of sensitization-associated symptoms ($r^2= 0.268$), while pressure pain thresholds explained an additional 6.6% ($r^2= 0.334$).

Study 2 revealed that the radial nerve on the affected side of lateral epicondylalgia patients exhibited lower pressure pain thresholds when compared to the contralateral ($p<0.01$) as with both sides in healthy controls ($p<0.001$). Furthermore, the cross-

sectional area of the radial nerve on the affected side was higher compared with the unaffected side ($p < 0.01$) and also with both sides in controls ($p < 0.001$). Finally, the cross-sectional area of the radial nerve at the spiral groove was negatively associated with pressure pain thresholds at the same location ($r = -0.496$; $p = 0.002$) and positively associated with related-disability/function ($r = 0.325$; $p = 0.045$).

Study 3 observed bilateral widespread lower pressure pain thresholds in all points evaluated ($p < 0.001$) and lower pressure pain thresholds in the lateral epicondyle and second metacarpal at the symptomatic side as compared to the non-symptomatic side in patients with lateral epicondylalgia. In addition, cross-sectional area and width of the tendon were greater than in controls bilaterally ($p < 0.001$), and the tendon thickness was also higher on the painful side than on the non-painful side ($p < 0.01$) in patients with lateral epicondylalgia. Finally, no association between morphological changes and sensory evaluation was observed.

Conclusions: We found that neuropathic-associated and sensitization-associated symptoms are associated in patients with lateral epicondylalgia. Thus, these symptoms were associated. Pressure pain thresholds at the local level of the elbow (peripheral sensitization) were found to be correlated with neuropathic-associated symptoms.

Second, we also identified pressure pain hyperalgesia as well as the presence of a possible nerve swelling, characterized by an increase in its cross-sectional area, of the radial nerve in patients with lateral epicondylalgia. These findings suggest the presence of sensitization in the nervous system of these patients and that radial nerve can represent a potential peripheral drive to initiate and maintain the altered pain processing in lateral epicondylalgia.

Finally, widespread pressure pain hyperalgesia suggestive of central sensitization was also found, as well as certain morphological changes of the tendon, but not of the muscles of the forearm. Thus, no association between pressure pain sensitivity and morphological changes was observed.

Keywords: Tendinopathy, epicondylalgia, sensitization, ultrasonography, pressure pain threshold, radial nerve.

Índice de Abreviaturas

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosín Trifosfato
CGRP	Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina
CSA	Cross-Sectional Area
CSI	Central Sensitization Inventory
DASH	The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) Outcome Measure
DE	Desviación Estándar
EVA	Escala Visual Analógica
IASP	International Association for the Study of Pain
IC95%	Índice de Confianza 95%
IFN	Interferón
IL	Interleucina
JCR	Journal Citation Report
NIP	Nervio Interóseo Posterior
OR	Odds Ratio
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PGM	Punto Gatillo Miofascial
PRTEE	Patient Rated Tennis Elbow Evaluation scale
RM	Resonancia Magnética
S-LANSS	Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
SNC	Sistema Nervioso Central
TGF	Factor de crecimiento transformante
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
UDP	Umbral de Dolor a la Presión
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo

Índice de Contenidos

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	1
1.1. Definición	3
1.2. Epidemiología	8
1.3. Influencia socioeconómica	12
1.4. Factores relacionados con la patogenia	15
1.5. Presentación clínica	19
1.6. Evaluación clínica del paciente	20
1.7. Pruebas de imagen	23
1.8. Curso clínico y pronóstico	34
1.9. Fisiopatología y fuentes de dolor	38
1.9.1. Tendón.....	39
1.9.2. Músculo	49
1.9.3. Nervio.....	53
1.9.4. Otras fuentes de dolor	62
1.10. Alteración del procesamiento del dolor	66
1.10.1. Nocicepción. dolor nociceptivo.....	68
1.10.2. Cambios del procesamiento del dolor a nivel periférico.....	70
1.10.3. Cambios del procesamiento del dolor a nivel central.	74
1.10.4. Alteraciones en el sistema nervioso simpático.....	80
2. Objetivos	83
Objetivos del estudio 1	85
Objetivos del estudio 2	86
Objetivos del estudio 3	86
3. Hipótesis	89
Hipótesis del estudio 1	91
Hipótesis del estudio 2	91
Hipótesis del estudio 3	92
4. Material, métodos y resultados	93
Material, métodos y resultados	95
Estudio 1	97
Estudio 2	113
Estudio 3	129

5. Discusión	167
5.1. Caracterización del dolor y epicondilalgia	169
5.1.1. Características asociadas a sensibilización central en la epicondilalgia	170
5.1.2. Características neuropáticas del dolor en la epicondilalgia.	172
5.2. Afectación del nervio radial y epicondilalgia	175
5.2.1. Hiperalgnesia mecánica en el nervio radial en la epicondilalgia.	175
5.2.2. Alteraciones morfológicas del nervio radial en la epicondilalgia.	179
5.2.3. Relación entre la sensibilidad mecánica y la inflamación del nervio radial	183
5.3. Afectación músculo-tendinosa y epicondilalgia	187
5.3.1. Hiperalgnesia mecánica generalizada en la epicondilalgia.	187
5.3.2. Alteraciones morfológicas músculo-tendinosas en la epicondilalgia.	190
5.4. Implicaciones clínicas	194
5.5. Limitaciones	196
6. Conclusiones	199
Conclusiones del estudio 1	201
Conclusiones del estudio 2	202
Conclusiones del estudio 3	202
Bibliografía	205
Anexo	251
Consentimiento informado	253

1. Introducción

1.1. DEFINICIÓN

La epicondilalgia es una entidad que se caracteriza, a grandes rasgos, por un dolor en la región lateral del codo. La forma de entender y abordar esta dolencia ha evolucionado a lo largo de las últimas décadas, de forma que incluso su nomenclatura ha variado en diversas ocasiones a lo largo de la historia (Di Filippo et al., 2022).

A finales del s. XIX ya existían textos en los que se comienza a hablar de esta dolencia. La primera descripción se atribuye al médico alemán F. Runge (Runge, 1873), pero fue Morris el que acuñó el término “Lawn tennis arm” con referencia al dolor de brazo relacionado con el tenis (Morris, 1882). Igualmente, en 1883 el doctor Major desarrolló este término, achacando como origen del dolor al ligamento anular del radio y al músculo tríceps (Major, 1883).

Además, parece que fue una dolencia de gran interés en esa época, ya que en el mismo año otros autores expusieron sus ideas de que el origen del dolor podía ser el atrapamiento del nervio radial o sus ramas distales (O’Sullivan, 1883), ya que es el nervio que tiene mayor relación anatómica y funcional con la región lateral del codo.

En 1936, Cyriax expone la nomenclatura de codo de tenista (“tennis elbow”), y lo achaca a una rotura o lesión entre el tendón del músculo extensor radial corto del carpo y el periostio del epicóndilo humeral (Cyriax, 1936).

Posteriormente, ya en 1986, hubo autores que lo denominaban como “epicondilitis radio-humeral” (Coenen, 2008), al igual que otros autores más actuales como Connell et al. (2001), que lo denominaban “epicondilitis lateral”. Muchos autores han utilizado este término de “epicondilitis lateral” (Baker et al., 2000), al igual que a nivel clínico, ya que ha sido el término más utilizado durante las últimas décadas entre profesionales sanitarios. Aun así, este término está cada vez más en desuso puesto que la terminación

“-itis” implica una inflamación del epicóndilo, y como veremos posteriormente, parece que esta dolencia está más relacionada con otro tipo de alteraciones de los tejidos neuromusculoesqueléticos, así como a posibles alteraciones del procesamiento del dolor, más que con un simple proceso inflamatorio agudo (Coombes et al., 2009). No obstante, investigaciones recientes muestran que el 51,6% de las investigaciones realizadas en este ámbito se refieren a este dolor con el término “epicondilitis”(Di Filippo et al., 2022).

En ocasiones se ha denominado también como tendinosis (Kraushaar & Nirschl, 1999), haciendo referencia al proceso degenerativo del tendón, en vez de hablar de inflamación como se hacía previamente, aunque la nomenclatura actual parece dirigirse hacia la utilización del término “tendinopatía lateral de codo”, si la fuente del dolor es la estructura tendinosa (Ali & Lehman, 2009).

En la actualidad existen autores que recalcan la gran variabilidad terminológica en cuanto a esta dolencia, y recomiendan por tanto la utilización del término “dolor lateral de codo” (“lateral elbow pain” en inglés) para todo este tipo de dolores, ya que como se verá más adelante, en ocasiones es muy complejo determinar la estructura o fuente de dolor exacta (Di Filippo et al., 2022).

En términos generales, el término más utilizado actualmente es el de epicondilalgia o epicondilalgia lateral (“*lateral epicondylalgia*” en inglés), que ya fue utilizado en la década de los 90 por algunos autores (Haker & Lundeborg, 1990). Este término utilizado en la literatura científica emplea el término “lateral” para realizar una diferenciación con otra patología del codo que afecta a la región medial del codo, en la que utilizan el término “*medial epicondilalgia*”. En español esta patología se denomina como epitrocleititis.

Uno de los problemas de la terminología referida a la inflamación (todas las terminaciones que terminan en “-itis”) es que su significado refiere implícitamente un

proceso inflamatorio, en este caso del tendón extensor común del codo. Algunos estudios muestran, mediante un análisis histopatológico de este tendón, que la epicondilalgia no tiene por qué tratarse de un proceso inflamatorio del tendón, sino que se da un proceso degenerativo, denominado degeneración angiofibroblástica, a la que se refieren como tendinosis (Kraushaar & Nirschl, 1999). Así, en este estudio se vio que lo que se produce en esta afectación del tendón es el aumento de la concentración de fibroblastos, una hiperplasia vascular y la presencia de fibras de colágeno desorganizadas. Este término de tendinosis se refiere a una degeneración tendinosa sin la presencia de signos clínicos o histopatológicos de una respuesta inflamatoria (Khan et al., 1999).

En la actualidad este término de tendinitis y el posterior término de tendinosis se han ido abandonando progresivamente cuando se hace referencia al dolor relacionado con el tendón, a menos que se refiera explícitamente a una degeneración tendinosa sin dolor, que es como se definió la tendinosis, por lo que actualmente se intenta utilizar el término “tendinopatía” para denominar el proceso patológico del tendón (Scott et al., 2020). En este sentido, cuando la fuente del dolor lateral de codo es el tendón extensor común, la mayoría de autores utilizan actualmente el término “tendinopatía lateral de codo” (“lateral elbow tendinopathy” en inglés) (Stasinopoulos et al., 2005). Puede verse un resumen de la terminología existente en la **Tabla 1**.

TÉRMINOS	Resultados de búsqueda en Pubmed (diciembre 2023)
“tennis elbow” (MeSH Term)	1918
"tennis elbow"[All Fields]	2388
"lateral elbow tendinopathy"[All Fields]	146
"lateral epicondylitis"[All Fields]	1274
"epicondylitis"[All Fields]	1954
"lateral epicondylalgia"[All Fields]	191
"epicondylalgia"[All Fields]	245
"lateral elbow pain"[All Fields]	164
"common extensor tendinopathy"[All Fields]	10
TOTAL	8290

Tabla 1. Principales términos utilizados en la literatura científica en referencia al dolor lateral de codo y su frecuencia de aparición en Pubmed. Fuente: elaboración propia.

Este problema relacionado con la terminología se ha convertido en un problema entre investigadores y clínicos a la hora de unificar criterios, e incluso también para los pacientes. Así lo mostraron Bateman et al. (2023) en un estudio cualitativo, en el que mostraron que un tema o aspecto principal que señalan los pacientes es la comprensión de su afección y su terminología, ya que el término de “codo de tenista” puede generar confusión en el paciente, sobre todo en aquel que no hace deporte y no comprende su diagnóstico.

Por otro lado, en la actualidad se reconocen otras estructuras que pueden generar este dolor, como se expondrá en el Apartado 1.8, como puede ser el dolor miofascial de la musculatura extensora de la muñeca, el dolor originado en el nervio radial y sus ramas, la presencia de alteraciones intraarticulares como una plica sinovial o un dolor irradiado desde la columna cervical.

Además, en los últimos años se ha visto que el dolor que sufren los pacientes con epicondilalgia puede estar relacionado no sólo con estructuras locales del codo que podemos incluir como estructuras afectadas, sino que pueden influir en dicho proceso

doloroso otras alteraciones a nivel del sistema nervioso periférico y central o a nivel neuro-inmune, etc. (Bisset et al., 2018; Schabrun et al., 2015), generando alteraciones del procesamiento del dolor, que influirán en gran medida en el comportamiento del dolor y que se deben tener en cuenta para el manejo del paciente que presente estas alteraciones.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La epicondilalgia es la condición de dolor crónico musculoesquelético más frecuente que se da en el codo, provocando diversos síntomas como el dolor o factores que afectan a la vida del paciente, como discapacidad y/o pérdida de funcionalidad en la vida diaria (Bisset & Vicenzino, 2015).

Prevalencia de la epicondilalgia

En términos generales, se calcula que hay una prevalencia aproximada de epicondilalgia entre el 1 y 3% en la población general (Shiri et al., 2006). Existen determinadas poblaciones que, por sus características sociodemográficas, presentan una mayor prevalencia de esta dolencia. Un ejemplo de estas poblaciones son las personas que tienen un trabajo manual, normalmente relacionado con trabajos en fábricas, de manufacturación, o en el que se deben manejar altas cargas a nivel manual, en las que la prevalencia es sensiblemente más alta. Se ha visto, por ejemplo, que en una industria alimentaria de gran carga de trabajo manual la prevalencia de epicondilalgia fue 14,5% (Chiang et al., 1993). En industria automovilística se ha visto que la prevalencia de esta dolencia está presente en alrededor del 3,3% de los trabajadores (Gold et al., 2009). Hay investigaciones que llegan a observar hasta un 30% de prevalencia en trabajadores con sobreesfuerzo o trabajo repetitivo manual (Haahr, 2003; Ranney et al., 1995).

Curiosamente, parece que la prevalencia de esta dolencia puede variar sensiblemente según cómo se defina la epicondilalgia y qué criterios diagnósticos se sigan. Así, Hegmann et al. (2014) realizaron un estudio entre diversos trabajadores de producción (n=1227) en lugares de trabajo y estados diferentes de Estados Unidos de América, y observaron que el 12% presentaba dolor en la zona lateral del codo, mientras que si el criterio era dolor junto a la presencia de sensibilidad o sensación de tensión había

un 9,9% de afectados, y finalmente si el criterio era dolor, sensibilidad y dolor en maniobras de fuerza resistidas, el porcentaje de afectados (diagnosticados de epicondilalgia) era del 3,5%. Parece claro que la prevalencia varía en gran medida según las características sociolaborales del grupo poblacional.

Incidencia de la epicondilalgia

Se ha visto que en población militar el ratio de incidencia por cada 1000 personas en un año era de 2,98 (Wolf et al., 2010). La incidencia de esta dolencia ha sido estudiada también en la industria, y se ha visto que, por ejemplo, la incidencia anual de “epicondilitis” en una industria alimentaria fue de alrededor del 1 de cada 100 trabajadores para trabajadores que sufren menor carga manual (supervisores, etc.), mientras que en los trabajadores que sufren mayor carga de trabajo manual, esta incidencia afecta aproximadamente entre 6,4 a 11,3 de cada 100 trabajadores (Kurppa et al., 1991). Aben et al. (2018) mostraron que la incidencia anual podría ser de entre 10 y 30 pacientes por cada 1000 sujetos. Parece que la incidencia total de epicondilalgia en la población estadounidense permanece estable en los últimos años, mostrando que entre 2007 y 2014 hay una incidencia de 15,07 por cada 10000 personas (Degen et al., 2018).

Epidemiología de la epicondilalgia en el deporte

Existe otra población que frecuentemente se ha asociado a esta dolencia, que son las personas que practican deportes de raqueta. Kelley et al. (1994) mostraron que el 50% de personas que juegan al tenis sufren dolor lateral de codo en algún momento de su vida.

Aun así, en los últimos años, y pese al auge de los deportes de raqueta como el tenis o el pádel, la epidemiología de estas lesiones no ha aumentado, sino que incluso ha disminuido, probablemente por una mejora de la planificación de los entrenamientos, de

la mejora del material deportivo, así como la mejora de la técnica y del aumento del trabajo de prevención de lesiones por parte de los deportistas, ya sean amateur o sobre todo profesionales. Así, hay autores que muestran que los tenistas amateurs padecen en mayor medida esta afección, en comparación con tenistas con más experiencia y mejor entrenados (De Smedt et al., 2007). Debido a esto, sólo el 10% del total de pacientes con epicondialgia son jugadores de tenis.

En 1979 se mostró que, de una muestra de 532 jugadores amateur de tenis en edad adulta, el 14,1% de ellos manifestaba haber tenido dolor lateral de codo en los dos meses anteriores, y además, un 25% de esos jugadores estudiados manifestaron haberlo padecido en otro momento, aunque en el momento del estudio no lo padeciera (Gruchow & Pelletier, 1979). En este sentido, hay estudios que muestran que la prevalencia del dolor lateral de codo en jugadores de tenis alcanza entre 35 y el 51% (Abrams et al., 2012). Existen estudios epidemiológicos realizados entre tenistas profesionales que muestran que el dolor lateral de codo no es, en la actualidad, un problema grave para dichos deportistas. Así, existen otras patologías más prevalentes, como lesiones ligamentosas en el tobillo y la rodilla, lesiones en muñecas y dedos, lesiones en la cadera y región lumbo-pélvica, etc. (Sell et al., 2014).

Esta disminución de la ratio de lesiones en deportistas puede deberse a diversas causas, aunque la más importante parece ser la mejora de la técnica y la mejora en la planificación del entrenamiento. En la literatura se suele mostrar que el movimiento repetitivo del golpe de revés de tenis puede ser un estímulo nocivo para la región (cuando se hace un sobreuso de dicho gesto), sobre todo cuando el agarre no es correcto y se aumenta el ángulo de flexión de la muñeca durante el golpeo (Dines et al., 2015). Se ha visto que los tenistas de mayor nivel tienden a hacer el golpeo de revés con mayor

extensión de muñeca en el momento del contacto con la pelota, en comparación con tenistas noveles (Blackwell & Cole, 1994).

Algunos estudios biomecánicos muestran que existen cambios sustanciales entre el patrón de activación y la cinemática de los tenistas amateurs en comparación con tenistas de mayor nivel. Así, se ha observado un aumento sustancial de las contracciones excéntricas de la musculatura extensora de la muñeca en tenistas de menor nivel, lo que podría inducir micro-traumatismos de repetición sobre la estructura mio-tendinosa que puedan llevar al desarrollo de tendinopatía o de alteraciones relacionadas con las estructuras neuro-musculoesqueléticas (Riek et al., 1999).

1.3. INFLUENCIA SOCIOECONÓMICA

La epicondilalgia es un grave problema en el ámbito de la medicina laboral, ya que por un lado suele afectar al lado dominante, y por otro su pronóstico y evolución no suele ser bueno, por lo que puede afectar a los pacientes de forma muy significativa y además durante mucho tiempo. Así lo muestran diversos autores, como Bisset & Vicenzino (2015), que señalan que es una entidad que afecta en gran medida a trabajadores manuales, y que es una de las que generan mayor absentismo laboral, con el consiguiente daño socioeconómico que se genera (**Figura 1**).



Figura 1. Representación gráfica del gasto económico generado por la epicondilalgia, mostrada en diversas investigaciones. La gráfica izquierda se refiere al coste total de dichas patologías y la gráfica derecha representa el coste medio por paciente para el sistema. Fuente: elaboración propia.

Este problema, con un gran impacto a nivel laboral y por tanto económico, ya se observaba en algunos estudios de la década de 1990. En 1995 hubo en Reino Unido una pérdida total aproximada de 3,8 millones de días por patologías del miembro superior (Jones, 1998), aunque existen entidades como el dolor inespecífico de hombro o la tendinopatía de manguito rotador que presentaban mayor prevalencia (entre 4,5 y 9,7%) en comparación con el 1-2% de la muestra que padecía dolor lateral de codo.

En 1998 se publicó un estudio realizado entre trabajadores que reclamaban compensaciones por afectaciones musculoesqueléticas, y mostró que la segunda causa de

reclamación en el miembro superior era la epicondilalgia, solo por detrás del síndrome del túnel del carpo (Silverstein et al., 1998). Esta patología resultó en un coste del 16% del total de costes de las reclamaciones analizadas, resultando en un coste total de 1.995.755\$ (1.830.356,80€ según equivalencia entre ambas monedas en 1998) y el coste medio por cada caso era de 6593\$ (6046,61€) entre costes de tratamiento y compensaciones por días laborables perdidos. El estudio muestra también que los pacientes recibieron una compensación aproximadamente 79 días, y lo que es más importante, tras 190 días todavía un 16% permanecía afectado y con un grado de discapacidad alto.

Este grupo de investigación realizó un estudio económico retrospectivo que evaluaba el período comprendido entre 1990 y 1998, y mostraron que el número medio de días de absentismo laboral (por baja laboral) generado por la epicondilalgia (llamada “epicondilitis” en el estudio) fue de 219 días laborables. Además, el coste total medio de estas reclamaciones fue de 8099\$ (7427,80€) por cada trabajador (Silverstein et al., 2002).

Degen et al. (2018) publicaron un estudio retrospectivo de cohortes en Estados Unidos en el que analizaban 85318 pacientes de una base de datos nacional entre 2007 y 2014. Este estudio mostró que el reembolso medio de los seguros por paciente por la epicondilalgia es de 4263\$ (3909,70€). El coste total para los seguros se tasó en 7,220,912\$ (6622478,92 €). Además, este coste parece aumentar progresivamente durante los años analizados, por lo que es un problema económico importante para los sistemas sanitarios públicos y privados.

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo en el que se analiza una base de datos de los sistemas de seguros de salud coreanos entre 2010 y 2018. En dicho estudio se muestra que el coste de la epicondilalgia para el sistema de salud coreano era

en 2010 de 1,027,366 US\$ (942223,04€) y en 2018 de 2,377,539 US\$ (2180500,46€), con lo que se observa un progresivo aumento de dicho coste a lo largo de estos años. En el caso del sistema coreano, que implica un sistema dual de medicina occidental y medicina oriental, el gasto total derivado del sistema occidental es de 1,913,038 US\$ (1754494,98€), mientras que el sistema de medicina oriental tuvo un gasto de 464,501 US\$ (426005,48€) (Cho et al., 2022).

Además, es importante valorar no sólo el coste económico del abordaje de esta patología por parte del sistema de salud y de los seguros laborales, sino que puede ser interesante evaluar la influencia que tiene en la discapacidad y la productividad del trabajador. De hecho, la epicondilalgia puede generar discapacidad de diversa gravedad (desde discapacidad mínima hasta crear una gran incapacidad para la actividad con el miembro afecto), y así lo observaron Silverstein et al. (1998), que mostraron que incluso en momentos iniciales o precoces del proceso, los trabajadores mostraban ya una disminución de su productividad, sobre todo en actividades laborales repetitivas y de carga manual. Sanders et al. (2016) mostraron que el 16% de los pacientes con epicondilalgia mostraron restricciones a nivel laboral, y el 4% reflejó haber perdido, al menos, una semana de trabajo. Verhaar (1992) mostró en un estudio en trabajadores que realizaban tareas manuales repetitivas que, de todos los afectados por epicondilalgia, aproximadamente el 30% se mantuvieron en situación de baja laboral por una duración media de 12 semanas.

Por tanto, la epicondilalgia es una patología que afecta no solo al paciente, sino que genera un problema al sistema sanitario público y privado (Herquelot et al., 2013).

1.4. FACTORES RELACIONADOS CON LA PATOGENIA

Existen algunos factores que pueden influir en la fisiopatología de esta dolencia, haciendo que pueda afectar en la epidemiología de esta dolencia en determinados grupos de personas que presenten dicha característica, así como la presentación de posibles factores que pueden darse con mayor probabilidad en dicho grupo.

La edad parece un factor importante a valorar en estos pacientes. En este sentido, la mayoría de los estudios muestra que el rango de edad con mayor prevalencia de esta patología es entre los 40 y los 50 años. Aben et al. (2018) establecen este pico de incidencia entre los 35 y los 55 años. En la misma línea, otros autores han planteado una edad media similar del paciente afectado por epicondilalgia, que lo sitúan en los 40 años o mayor, en este caso en población militar de Estados Unidos (Wolf et al., 2010). Otros estudios recientes muestran datos muy similares en cuanto a la edad media del paciente con epicondilalgia, con una mayor prevalencia en la edad entre 35 y 54 años (Di Filippo et al., 2022).

El sexo es otro posible factor que puede generar diferencias en cuanto a la probabilidad de padecer epicondilalgia. En este sentido, hay autores que muestran cómo la incidencia es más alta en mujeres, sobre todo en aquellas situadas entre los 45 y 64 años de edad (Shiri et al., 2006), aunque esta diferencia no es del todo clara. Una gran parte de los estudios de investigación en este ámbito muestran que hay mayor tasa de afectación en mujeres (Hegmann et al., 2014; Ono et al., 1998; Viikari-Juntura et al., 1991), aunque otros, cada vez en mayor número, no han hallado diferencias tan claras (Palaniswamy et al., 2018; Walker-Bone et al., 2004).

Otro factor de gran importancia parece ser la dominancia, ya que el lado dominante parece claramente el más afectado por esta patología, ya que es el que se utiliza

en mayor medida en las actividades manuales tanto laborales como deportivas y/o de ocio, generando mucho mayor riesgo de padecerlo por el sobreuso (Shiri et al., 2006).

Igualmente, podrían tener mayor riesgo de padecer epicondilalgia aquellas personas que requieren para su actividad, normalmente laboral, de una combinación de fuerza, sobre-repetición y posiciones “subóptimas” (Heales et al., 2014). Un meta-análisis muestra una asociación a tener en cuenta entre la exposición de la muñeca y/o codo a carga mecánica en el trabajo y la incidencia de epicondilitis lateral (Descatha et al., 2016).

Como ya se ha mostrado, otro factor de riesgo a tener en cuenta es la actividad laboral, ya que se ha visto una mayor prevalencia de esta patología en actividades manuales y repetitivas (Ranney et al., 1995), por lo que se da en mayor medida en trabajadores de la industria o en trabajadores que desarrollen trabajos manuales. En este sentido, Shiri et al. (2006) muestran una asociación significativa entre la posibilidad de padecer epicondilalgia y la exposición a movimientos repetitivos de codo y muñeca, sobre todo cuando se hacen al menos 2 horas al día (OR: 2,4; 95%IC 1,2-4,9), y con mayor riesgo si dicha exposición es a largo plazo (20 o más años de exposición, OR: 2,8; 95%IC 1,4-5,8).

Igualmente, el hecho de realizar deportes de raqueta, sobre todo tenis y pádel, parece influir en la probabilidad de padecer epicondilalgia, como hemos visto en diversos artículos que indican que hasta el 50% de jugadores de tenis sufren dolor de codo en algún momento de su vida deportiva, y de ellos, el 75-80% de estos dolores se podría considerar epicondilalgia (Kelley et al., 1994).

Otros factores como la obesidad han sido asociadas a padecer epicondilalgia, así como otras alteraciones o desórdenes de la extremidad superior (Roquelaure et al., 2009).

Igualmente, el consumo de tabaco se ha asociado también a esta patología (Titchener et al., 2013), aunque éste es un factor de riesgo común a las tendinopatías en general (Millar et al., 2021).

El hecho de padecer algunas patologías se ha asociado a padecer epicondilalgia, como por ejemplo diabetes mellitus, que se ha asociado a diversos trastornos musculoesqueléticos de miembro superior (Roquelaure et al., 2009). Park et al. (2021) mostraron que existe más riesgo de padecer epicondilalgia en personas que padecen artritis reumatoide. Esto ocurre también con otros factores como puede ser la existencia de ciertas enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, hiperlipidemia) o el uso de algunos fármacos como las fluoroquinolonas o el uso excesivo de corticoesteroides (Millar et al., 2021). Otro estudio encontró una asociación entre la epicondilalgia y la tendinopatía de manguito rotador (OR: 4,95; 95%IC 3,64-6,71) (Titchener et al., 2013). Igualmente se ha visto una asociación significativa de la epicondilalgia con otras patologías como el síndrome del túnel del carpo (OR: 1,50; 95%IC 1,14-1,98), así como con el síndrome de Quervain (OR: 2,48; 95%IC 1,14-5,37). A nivel clínico este hallazgo es relativamente frecuente, ya que es relativamente frecuente encontrar pacientes que presentan dolor lateral de codo y a la vez dolor de hombro homolateral o de muñeca. Park et al. (2021) también mostraron esta asociación entre la epicondilalgia con la tendinopatía del manguito rotador homolateral (OR: 2,77; 95%IC 1,96-3,91).

Aunque se han propuesto algunas teorías sobre la relación entre la epicondilalgia y estas patologías, la relación no es del todo clara. Hay autores que han mostrado que la patología de hombro podría llevar a un estrés mecánico excesivo y/o innecesario en el codo a través de movimientos y contracciones excéntricas excesivas de la mano y muñeca (LaBan et al., 2005).

Un estudio reciente de metodología cualitativa ha mostrado que uno de los principales temas a los que los pacientes dan más importancia es la causa del comienzo del dolor, lo que suelen relacionar con tareas o actividades específicas, cambios repentinos en su actividad habitual, los trabajos repetitivos o como un método de compensar otras afecciones o condiciones musculoesqueléticas (Bateman et al., 2023), lo que podría relacionarse con la existencia de otras condiciones de dolor en el miembro superior. Aun así, esta posible asociación podría tener relación más bien con las actividades realizadas por los pacientes que lo sufren, que son principalmente aquellos gestos o movimientos de sobreuso que generan estrés mecánico mantenido en miembro superior, ya sea por actividad laboral o deportiva (Shiri et al., 2006).

Recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que se han encontrado ciertos factores de riesgo significativos para la epicondilalgia, como puede ser el sexo femenino (OR: 1,33), historia de fumador (OR: 1,46), trabajo manual (OR: 2,39) e hipercolesterolemia (OR: 1,67). En cuanto a la hipercolesterolemia, los autores muestran que se podría considerar como un factor potencialmente relacionado con el desarrollo de epicondilalgia al uso de estatinas para su tratamiento (Chen et al., 2023). Así, el uso de estatinas se está relacionando de forma reciente con el desarrollo de tendinopatías (Kwak et al., 2023).

Finalmente, se reconocen ciertos factores psicológicos que pueden relacionarse con la epicondilalgia, como los síntomas depresivos (Herquelot et al., 2013; Leclerc et al., 2001).

1.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La epicondilalgia es la afectación crónica musculoesquelética más frecuente en el codo, causando principalmente dolor, discapacidad y la consiguiente pérdida de productividad. Suele caracterizarse específicamente por dolor en el aspecto lateral del epicóndilo humeral, que puede extenderse distalmente hacia la cara posterior y lateral del antebrazo. Este dolor suele agravarse por actividades manuales como el agarre o movimientos en los que se haga resistencia a la extensión de muñeca y/o del tercer dedo, así como por la palpación directa del epicóndilo lateral (Bisset & Vicenzino, 2015).

A nivel clínico podemos encontrar pacientes con epicondilalgia con una presentación de larga evolución, que presentan una sensibilidad al dolor aumentada, una dispersión del dolor o hiperalgesia hacia áreas cercanas, así como dolor espontáneo (Jespersen et al., 2013), e incluso la aparición de dolor bilateral o en zonas-articulaciones cercanas. Estas alteraciones están probablemente relacionadas con las alteraciones del procesamiento del dolor que se dan en el paciente con dolor de larga evolución, como la presencia de sensibilización central (Winkelstein, 2004) y otras alteraciones del sistema nervioso, que serán abordadas en el apartado 1.9 sobre “Mecanismos de dolor y alteraciones del procesamiento del dolor”.

Como muestran Bateman et al. (2023), la tendinopatía lateral de codo tiene un gran impacto en la vida diaria del paciente, afectando directamente en su calidad de vida, en la calidad del sueño y también en la dificultad para el desempeño de tareas habituales cotidianas, ya sean laborales o de ocio.

1.6. EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE

El diagnóstico de esta afectación se basa principalmente en la historia clínica, la anamnesis y en la exploración física (Lucado et al., 2022), aunque el uso de pruebas de imagen puede resultar de gran interés en muchos casos, con técnicas como la Resonancia Magnética (RM) o mediante la ecografía (du Toit et al., 2008). En términos generales suele ser recomendable la utilización tanto de pruebas de imagen como de la exploración física, ya que no existe una técnica o herramienta “gold standard” para su diagnóstico.

Existen ciertos factores que son importantes reconocer durante la anamnesis del paciente. De esta manera, puede ser importante conocer la ocupación laboral para conocer el nivel de carga al que se somete a la extremidad superior, o el lado dominante, ya que suele ser el más afectado (Lucado et al., 2022).

Puede ser importante también, como muestran Ma & Wang (2020), el reconocimiento de ciertos comportamientos o hábitos diarios, como la actividad física o el consumo de tabaco. Por otro lado, será interesante saber si la dolencia es de nueva aparición o recurrente (y si es así, cuántas veces ha ocurrido), así como factores agravantes y de alivio. Igualmente, la información acerca de tratamientos previos recibidos puede ser interesante para conocer la evolución de la dolencia.

La descripción del dolor por parte del paciente puede ser de mucha utilidad a la hora de realizar el diagnóstico diferencial, ya sea por la localización del dolor, su duración o el comportamiento del dolor (si se da dolor nocturno, etc.).

Existen ciertos test ortopédicos que son comúnmente utilizados para el diagnóstico de esta dolencia, como el test de Maudsley, de Mills o test de Cozen. Algunas investigaciones han evaluado la sensibilidad de estos tests y han mostrado que, por ejemplo, el test de Cozen parece ser el más sensible (sensibilidad del 91%, 95%IC 81-

96), seguido del Test de Mill's (76%, 95%IC 63-85), y del Test de Maudsley (70%, 95%IC 57-80) (Karanasios et al., 2021). Otra prueba es la prueba de fuerza máxima de agarre, que ha mostrado una sensibilidad del 70% (95%IC 57-80) (Dones, 2014).

Algunos autores han mostrado la importancia también de introducir, de cara al diagnóstico diferencial, algunas pruebas ortopédicas que valoren un posible origen intraarticular del dolor (Arrigoni et al., 2017). Así, estos autores desarrollaron dos pruebas ortopédicas denominadas SALT ("Supination and Antero-Lateral pain Test") y PEPPER (Posterior Elbow Pain by Palpation-Extension of the Radiocapitellar joint) para ello. SALT mostró alta sensibilidad (80%) para signos de laxitud ligamentosa patológica, así como para problemas intraarticulares (87,5%), pero una baja especificidad (20-50%). La prueba PEPPER mostró ser sensible (100%) y específica (77,78%) para la detección de condropatía radiocapitelar.

Por otro lado, la evaluación de la fuerza de agarre es una prueba básica de la valoración y la diferencia entre la extremidad afecta y la contralateral puede darnos información interesante sobre el estado funcional del paciente. Así, Dorf et al. (2007) mostraron que el hecho de encontrar un 5% de reducción de la fuerza entre ambas extremidades tenía una sensibilidad del 83% y una especificidad del 80% a la hora de diagnosticar la epicondilalgia. Una reducción del 8% de fuerza de agarre tenía una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85%, y una reducción del 10% de fuerza de agarre tenía una sensibilidad del 78% y una especificidad del 90%. Se puede ver un resumen de las pruebas ortopédicas más utilizadas en la **Figura 2**.

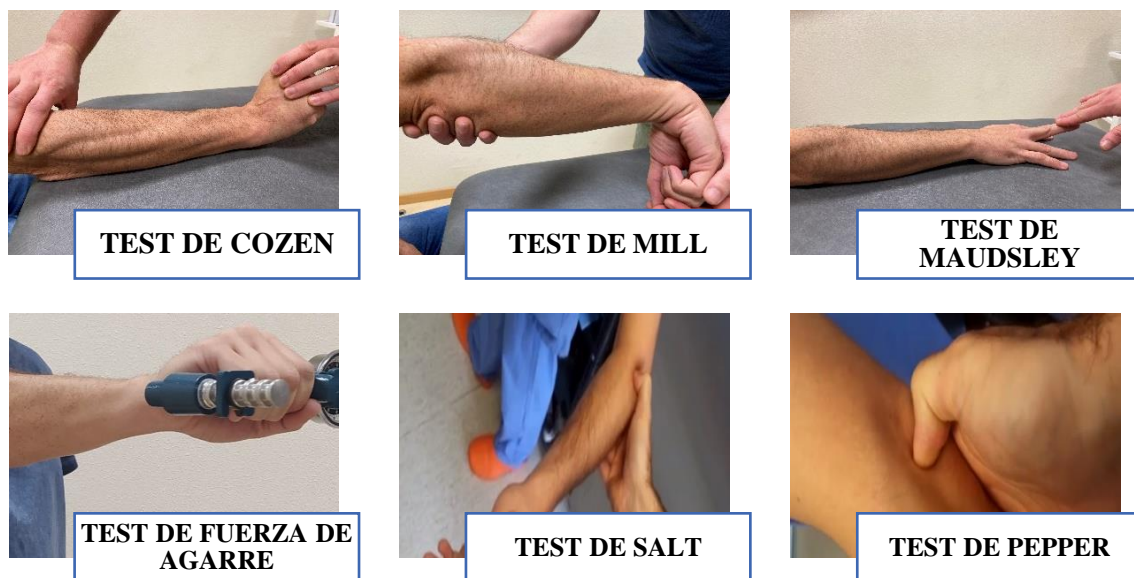


Figura 2. Pruebas de valoración más utilizadas con el paciente con epicondilalgia.
Fuente: elaboración propia.

En este sentido, es importante reconocer que la posición del codo es muy importante en estos valores, ya que se ha visto que la fuerza de agarre es mayor con el codo en flexión y se va reduciendo progresivamente según se extiende el codo, en donde disminuye la fuerza y aumenta el dolor (Cooke et al., 2021). Así, la posición de la extremidad superior durante la prueba de fuerza de agarre sin dolor (“*pain-free grip strength test*”) influye directamente en la cantidad de fuerza obtenida (Cooke et al., 2021). Estos autores vieron que se puede hacer mayor fuerza en posiciones con el codo en flexión de 90° y pronosupinación neutra, mientras que con el codo extendido y/o el antebrazo en pronación se genera dolor en rangos menores de fuerza.

Como muestran Coombes et al. (2015), el hecho de existir diversas estructuras susceptibles de ser fuentes de dolor lateral de codo, hace que sea importante tenerlas en cuenta durante la evaluación del paciente para determinar, si es posible, el origen del

dolor del paciente. Así, durante la exploración estos autores incluyen la evaluación clásica mediante palpación del epicóndilo, las pruebas de fuerza de extensión resistida de muñeca o tercer dedo y el agarre. Coombes et al. (2015) también subrayan la importancia de evaluar específicamente las articulaciones que forman el codo, como la radio-cubital proximal, la radio-humeral y la humero-cubital. Además, evaluar la columna cervical y torácica y otras estructuras como el nervio radial también deben incluirse en la exploración física de estos pacientes.

1.7. PRUEBAS DE IMAGEN

Por otro lado, las pruebas de imagen son una fuente de información en el diagnóstico de la epicondilalgia, sobre todo en aquellos pacientes refractarios, para descartar posibles patologías y/o para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías.

La resonancia magnética nuclear (RMN) puede ser de gran utilidad debido a la calidad de las imágenes de las estructuras corporales estudiadas, a través de las cuales se podrían observar alteraciones estructurales como engrosamientos del tendón del extensor común, posibles procesos inflamatorios o alteraciones de la cápsula articular, o incluso ciertas roturas intra-tendinosas parciales o totales del músculo o de la unión músculo-tendinosa (Mackay et al., 2003). Aun así, estos autores muestran que la RMN muestra frecuentemente edema en sujetos asintomáticos, por lo que para diagnosticar de forma más objetiva un proceso de epicondilalgia sería necesaria la presencia conjunta de engrosamiento y roturas intra-tendinosas del tendón común extensor. Miller et al. (2002) mostraron que la RMN es más sensible que la ecografía, pero no es más específica, aunque esta conclusión es discutible ya que evaluaban imágenes ecográficas extraídas

previamente, por lo que no hacían una evaluación dinámica en tiempo real de cada caso, como se hace a nivel clínico con el uso de la ecografía. Esa es una de las razones por las que estos autores creen que es más interesante el uso de la ecografía como prueba de imagen, dejando la RMN para pacientes con síntomas en el que la ecografía es normal o no es posible relacionar la imagen con la presentación clínica. Además, la RMN estaría indicada en casos de sospecha de patología intraarticular (Ma & Wang, 2020). Por otro lado, el coste de la RMN hace que no sea la prueba de elección inicial para el diagnóstico de la epicondilalgia, ya que además no se le considera el “gold standard” y se sigue planteando el problema de la baja correlación entre la presentación clínica del paciente y los hallazgos en las pruebas de imagen.

La ecografía se ha convertido en los últimos años en la prueba de imagen más utilizada en la evaluación de la epicondilalgia, igual que ocurre con la mayoría de las tendinopatías, ya que es una prueba relativamente barata, y además no emite radiación al paciente. Además, como muestran Dones et al. (2014), la ecografía musculoesquelética es una herramienta fiable en el diagnóstico de la epicondilalgia. El problema, en este caso, se debe en parte a la falta de consenso de los hallazgos que se encuentran en casos de pacientes con epicondilalgia y a la dificultad de relacionar los hallazgos encontrados en las pruebas de imagen con los síntomas sintomatología del paciente. Durante la realización de una ecografía para evaluar una epicondilalgia, tanto a nivel clínico como de investigación, hay ciertas características que son evaluadas sistemáticamente (Dones et al., 2014; du Toit et al., 2008; Matthews et al., 2018):

Presencia y/o alteraciones de la ecogenicidad, normalmente por hipo-ecogenicidad, en la estructura tendinosa. Se suele definir hipo-ecogenicidad como la pérdida del patrón fibrilar normal.

Presencia de alteraciones intra-tendinosas: roturas del espesor parcial o totales.

El grosor del tendón, ya que se suele referir un aumento del grosor de dicha estructura en casos de tendinopatía.

Presencia de alteraciones óseas, como pueden ser calcificaciones intra-tendinosas o alteraciones en la superficie cortical ósea.

La vascularización intra-tendinosa o neovascularización mediante la tecnología Power Doppler o Color Doppler.

En una revisión sistemática, los autores mostraron que un hallazgo como la presencia de hipo-ecogenicidad del tendón se considera la mejor opción diagnóstica por mostrar una alta especificidad (0,82; 95%IC 0,72-0,90) y moderada sensibilidad (0,64; 95%IC 0,56-0,72) para detectar pacientes con epicondilalgia (Dones et al., 2014). Estos datos concuerdan con otras investigaciones que muestran que el hallazgo de alteraciones en la ecografía en escala de grises tiene una sensibilidad de 0,81 (95%IC 0,6-0,9) y especificidad de 0,63 (95%IC 0,5-0,8) (du Toit et al., 2008). La hipo-ecogenicidad, como muestra Karanasios et al. (2021), es el hallazgo más común encontrado en los estudios en relación a la patología tendinosa.

La medida del grosor del tendón ha sido ampliamente estudiada en la literatura relacionada con las tendinopatías, así como específicamente en la epicondilalgia, en la que muchos autores muestran un engrosamiento del tendón en casos de tendinopatía lateral de codo (Karanasios et al., 2021; Lee et al., 2011; Toprak et al., 2012).

Aun así, como se verá posteriormente, no existe consenso en cuanto a la posición o a una forma estandarizada de valorar ecográficamente el grosor del tendón, o cuál es la forma óptima para medir el grosor del tendón extensor común. En este sentido, los métodos más utilizados son el método de medida de 1 cm, que será el utilizado en nuestra investigación en el estudio 3 (Apartado 4.3), y el método de la medida del capitellum (“plateau measure”) que se basa en la medición del grosor en la zona aplanada del

capitellum, aunque esta medida va a depender en gran medida de la morfología de cada paciente. Aun así, ambas mediciones han mostrado una alta fiabilidad intra- e inter-evaluador (Krogh et al., 2013).

Igualmente, Dones et al. (2014) mostraron que el hallazgo de alteraciones óseas en el epicóndilo o en la inserción del tendón en el epicóndilo tenía una moderada sensibilidad (0,56; 95%IC 0,50-0,62) para el diagnóstico de una epicondilalgia crónica. Además, la especificidad es alta en cuanto al hallazgo de cambios e irregularidades óseas (0.97; 95%IC 0.94-0.99), por lo que nos puede dar información interesante para conocer la fisiopatología del caso estudiado. El hecho de encontrar alteraciones óseas o el hallazgo de zonas de la cortical ósea alteradas suele ser un signo degenerativo, relacionado normalmente con un estrés continuado y mantenido en esa zona. Un ejemplo de este tipo de hallazgos puede verse en la **figura 3**.

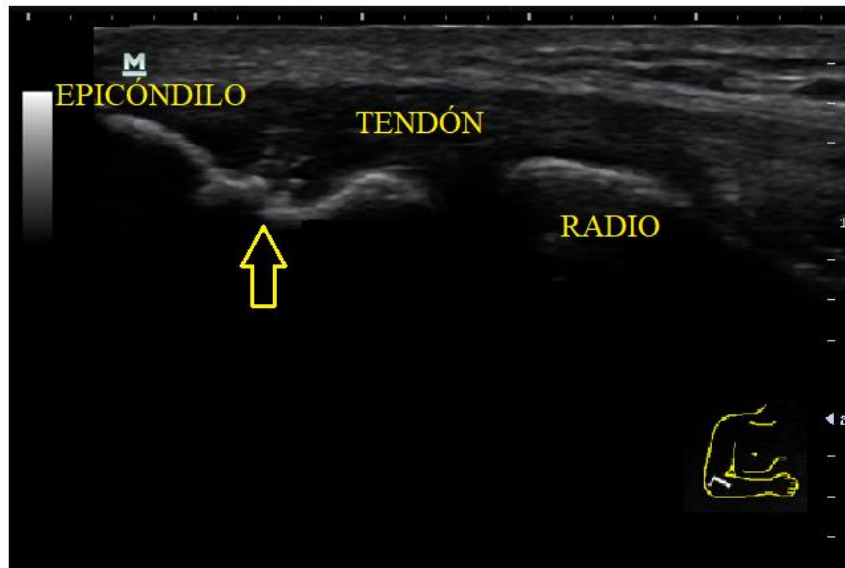


Figura 3. *Imagen ecográfica de la vista longitudinal del tendón del extensor común epicondíleo de un paciente con dolor lateral de codo, en el que se puede observar irregularidades óseas en la cortical humeral a la altura del capitellum (flecha amarilla), así como posibles calcificaciones intra-tendinosas, igualmente a la altura del capitellum. Fuente: elaboración propia.*

Por otro lado, la presencia de neovascularización muestra una especificidad alta (1.00 95%IC 0.97-1.00), pero su sensibilidad es baja (Dones et al., 2014). Esto es muy común en la práctica clínica, en la que la presencia de neovascularización en un tendón sano no es frecuente (o el grado de presentación es muy pequeño), en comparación con el grado de neovascularización de un tendón afecto, si presenta esta característica. Pero, por otro lado, el propio hecho de encontrar neovascularización en un tendón no es suficiente como para diagnosticar tendinopatía lateral de codo, como ocurre igualmente con otras tendinopatías. Además, aunque parece que la presencia de neovascularización sí es información importante durante el diagnóstico de la tendinopatía, du Toit et al. (2008) no encontraron correlación entre la cantidad de neovascularización y la severidad del dolor.

Sí se ha visto recientemente que la evaluación de la neovascularización tiene una fiabilidad excelente tanto intra- como inter- evaluador (Matthews et al., 2020). Se puede observar un ejemplo neovascularización intra-tendinosa en la **Figura 4**.

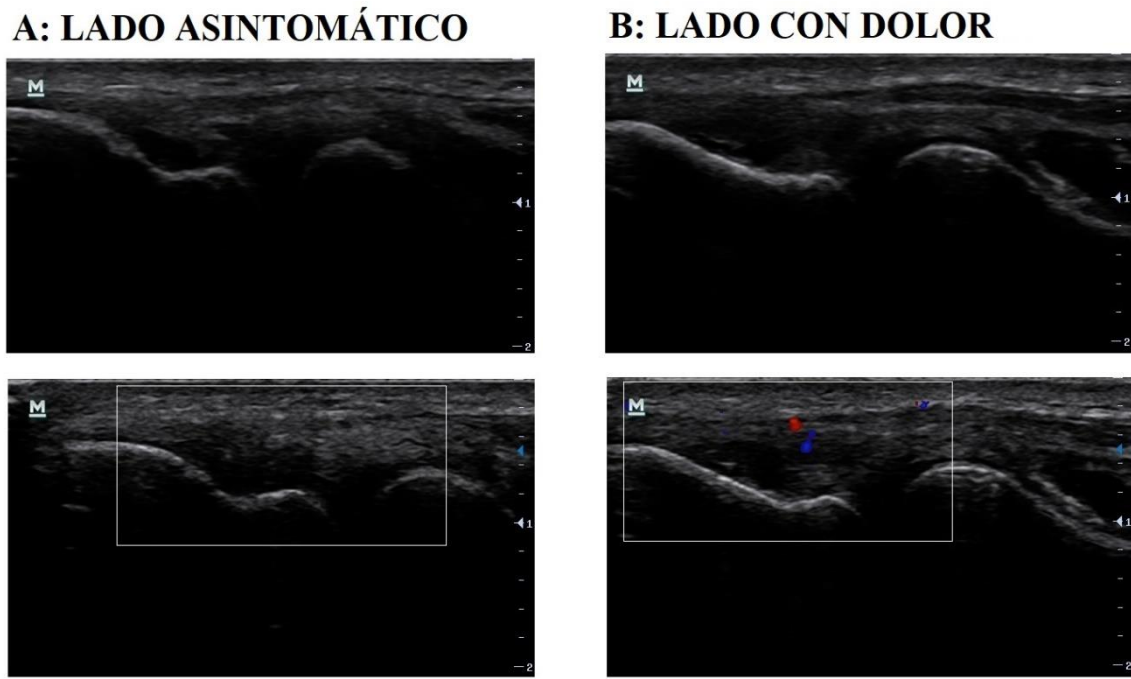


Figura 4. Se observa en las imágenes de la izquierda (A) un tendón extensor común del codo del lado no afecto y la evaluación mediante Power Doppler debajo; a la derecha (B) se observa la imagen ecográfica de un tendón afecto con presencia de neovascularización en la imagen de abajo. Fuente: elaboración propia.

La literatura muestra cierto desacuerdo en cuanto a la presencia de estos hallazgos en las tendinopatías, aunque parece que cada vez se les da más importancia no solo para el diagnóstico, sino también para conocer la fase en la que se encuentra esa tendinopatía, ya que la afectación vascular en el tendón parece ser diferente según la fase de evolución en que se encuentre (Matthews et al., 2020). Así, hay autores que han intentado correlacionar hallazgos ecográficos relacionados con la neovascularización en pacientes con tendinopatía aquilea, con el modelo del continuum de Cook & Purdam (2009), que es el más aceptado actualmente. En este sentido, Matthews et al. (2020) muestran que en un tendón normal (asintomático) se considera que no debería haber presencia de neovasos

intra-tendinosos, mientras que en una fase reactiva o en la fase temprana de tendón desestructurado se podrían encontrar hasta 2 neovasos de pequeño tamaño que no ocupen el espesor total del tendón. Finalmente, en una fase tardía del tendón desestructurado o ya en fase regenerativa es posible encontrar mayor cantidad de neovasos que sí ocupen todo el espesor del tendón (**Figura 5**).

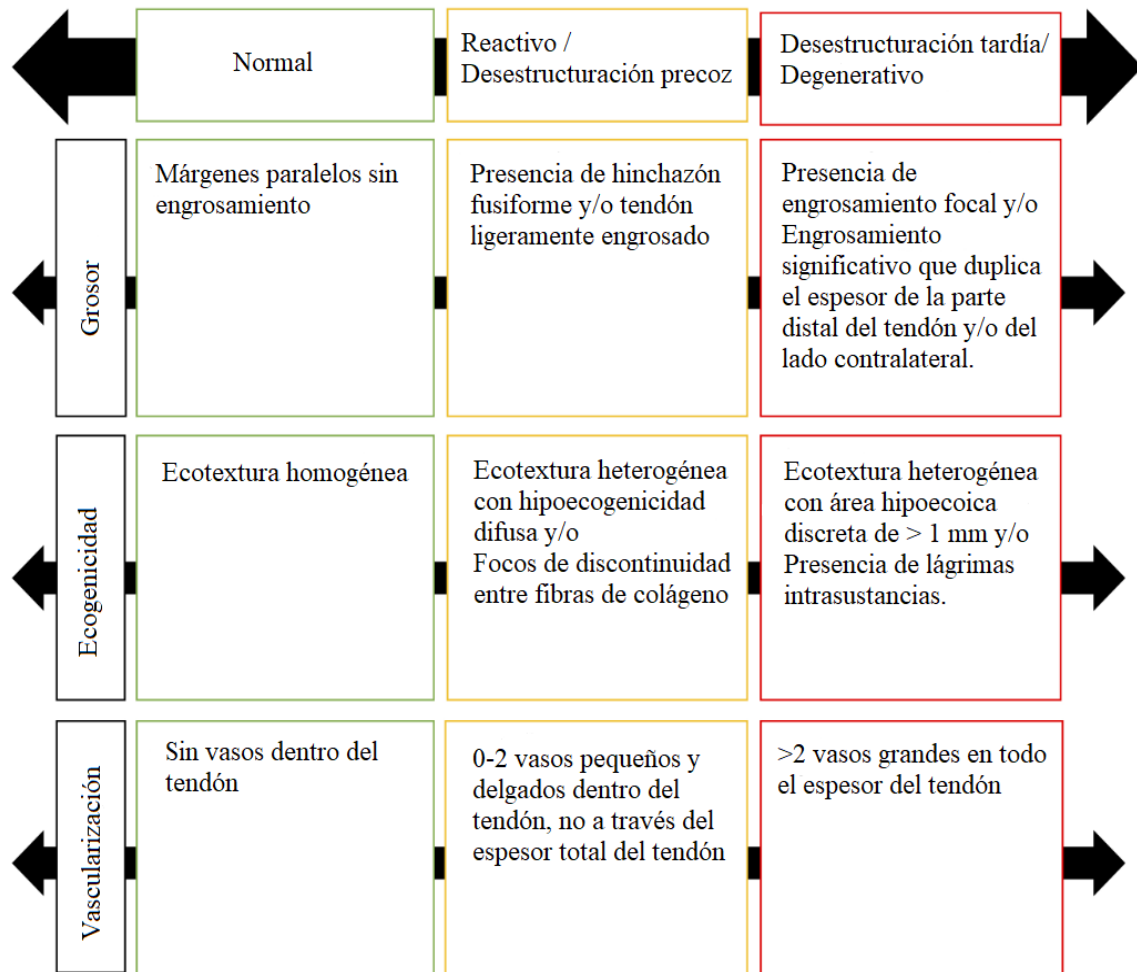


Figura 5. Criterios ecográficos de clasificación de la tendinopatía utilizando el modelo del “continuum” de patología del tendón, en este caso relacionado con la tendinopatía aquilea. Traducido y adaptado de Matthews et al. (2020).

En el caso específico de la tendinopatía lateral de codo, sí parece claro que la presencia de neovascularización supone un cambio concluyente a la hora de diagnosticar la afectación del tendón. Además, se ha visto que el uso de la tecnología Power Doppler

presenta mayor precisión diagnóstica entre los hallazgos ecográficos para diagnosticar la tendinopatía lateral de codo (du Toit et al., 2008). Así, du Toit et al mostraron que de forma aislada el hallazgo positivo en el Power Doppler tiene especificidad del 98% (95%IC 90-100) y una sensibilidad del 81% (95%IC 60-90), y, que los cambios mostrados en combinación de la ecografía en escala de grises y en el Power Doppler tienen una sensibilidad del 97% (95%IC 80-100), así como una especificidad del 61% (95%IC 50-70). Por otro lado, el hecho de no encontrar ningún hallazgo significativo tanto en la ecografía en escala de grises como en la evaluación mediante Power Doppler, se puede considerar una herramienta diagnóstica muy fiable a la hora de descartar la tendinopatía (du Toit et al., 2008).

Por tanto, se puede considerar la ecografía como una herramienta precisa a la hora de evaluar a un paciente, siempre que se acompañe de una evaluación clínica correcta (Ma & Wang, 2020). Aun así, es importante tener precaución con su uso, ya que existe la posibilidad de encontrar hallazgos ecográficos en sujetos sin dolor (Cook et al., 1998; Splittgerber & Ihm, 2019), por lo que es importante correlacionar los hallazgos de las pruebas de imagen con la evaluación clínica del paciente. Por otro lado, como señalan Heales et al. (2014), la alta sensibilidad de esta prueba nos ayuda a descartar la epicondilitis en casos de pacientes con dolor cuya imagen ecográfica no presente alteraciones. Así, será necesario exploraciones complementarias (como la RMN) para diagnosticar otra posible patología como podrían ser ciertas inestabilidades articulares o patología intraarticular.

En el dolor lateral de codo existe un problema importante en cuanto a la capacidad de determinar la fuente de dolor y los procesos que subyacen en ese dolor, como muestran Coombes et al. (2015), que señalan que no existe consenso ni siquiera en la definición estandarizada de esta dolencia ni en cuanto a los criterios diagnósticos, y además señalan

la gran cantidad de estructuras que pueden ser fuente de dolor en la cara lateral del codo y con los que hay que hacer un diagnóstico diferencial de la tendinopatía lateral de codo: artritis local, patología intraarticular, síndrome del túnel radial, atrapamiento del nervio interóseo posterior, radiculopatía o dolor irradiado cervical, inestabilidad rotatoria posterolateral o el dolor no específico de brazo. Así, nos encontramos con el problema de encontrar entidades de dolor con características similares a la tendinopatía, como el Síndrome del Túnel Radial, que pueden confundir al profesional sanitario a la hora de diagnosticarlo, o que incluso puede aparecer al mismo tiempo que la tendinopatía lateral de codo. Vaquero-Picado et al. (2016) citan otros posibles procesos que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la epicondialgia, como la artritis reumatoide, o la presencia de inflamación y edema en el músculo ancóneo. Igualmente, estos autores muestran que el dolor lateral de codo podría ser generado por una osteocondritis disecante del capitellum y otros cambios degenerativos. Así, Rajeev & Pooley (2009) mostraron que, al evaluar 117 codos con dolor lateral resistente al tratamiento conservador habitual, el 59% de ellos mostraban cambios degenerativos a nivel del cartílago articular, en su gran mayoría enmarcado en el compartimento lateral del codo, sin afectar el compartimento medial. Una investigación mostraba un análisis topográfico de las zonas más frecuentes de dolor de cada patología, según se considerara una epicondilitis, un dolor por la compresión del nervio radial, dolor de origen en la cabeza del radio o por el dolor generado por una osteocondritis disecante o una plica sinovial sintomática (Vaquero-Picado et al., 2016) **(Figura 6)**.



Figura 6. Localización topográfica de diferentes dolores según la estructura afectada en pacientes con dolor lateral de codo. Imagen extraída de Vaquero-Picado et al., (2016).

En los últimos años se ha comenzado a explorar la posibilidad de que otras estructuras participen en el dolor lateral de codo, como el nervio radial, no solo por un atrapamiento como ocurre en el Síndrome del Túnel Radial, sino que se produzcan cambios estructurales y sensoriales en el nervio que puedan influir en la presentación clínica del paciente, ya sea en el origen del dolor o a la hora de mantener y cronificar dicho dolor. Así, de la Cruz Torres (2020) mostró mediante ecografía que en pacientes con epicondilalgia se da un aumento del área de sección transversal del nervio radial en comparación con el miembro contralateral, así como una disminución de la excitabilidad en ambos nervios, tanto el del lado afecto como el contralateral. Recientemente, Abhimanyu et al. (2021) mostraron igualmente que parece haber diferencia en el área de sección transversal del nervio radial del lado afecto, en comparación con el contralateral, medido mediante ecografía.

Por tanto, en muchos casos es importante tener en cuenta que la epicondilitis puede ser una afectación del tendón extensor común (Palaniswamy et al., 2018), que se considera lo más frecuente, pero que por otro lado pueden existir otras patologías que pueden ser mal diagnosticadas, o que por otro lado influyan en el dolor ciertos procesos neurofisiológicos y estructurales que alteren la presentación clínica del paciente, como e cambios en el nervio radial o la posibilidad de que los pacientes presenten características de sensibilización central o periférica (**Figura 7**) que puedan alterar su pronóstico, como veremos posteriormente.

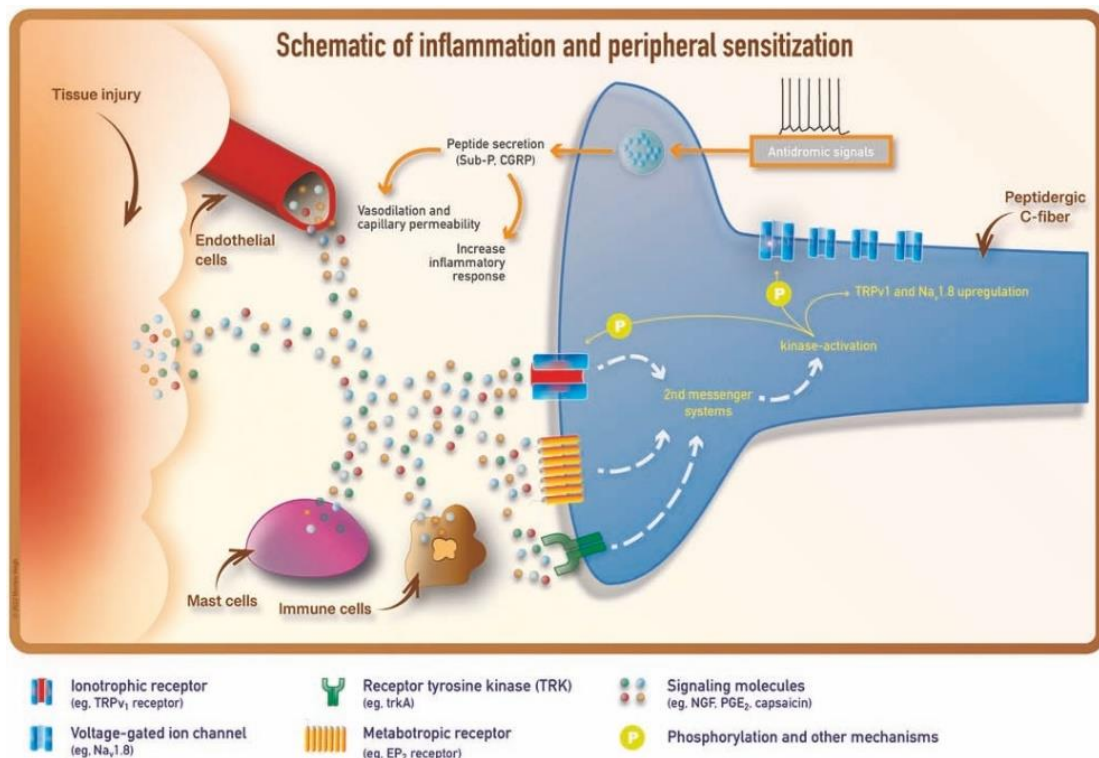


Figura 7. Inflamación y sensibilización periférica. Se observa la interacción entre las neuronas, mastocitos, células endoteliales, inmunes y las sustancias de desecho generadas durante el daño tisular. Los nociceptores responden a señales químicas de otras células con cascadas de señalización que conducen a la fosforilación, facilitación y otros procesos responsables del aumento de la capacidad de respuesta de la neurona. Imagen obtenida de Hoegh (2022a, p. 3).

1.8. CURSO CLÍNICO Y PRONÓSTICO

El pronóstico de la epicondilalgia es muy variable, en parte probablemente debido a la dificultad de su diagnóstico y del establecimiento certero de la fuente del dolor y de los procesos subyacentes (Bisset & Vicenzino, 2015). Como indican Lucado et al. (2022) en una Guía de Práctica Clínica publicada, la evolución de esta dolencia dependerá en gran medida del grado de exposición a los factores que originan la irritación o a la carga repetitiva sobre esta zona. Además, es una patología con una historia natural de larga evolución en muchos casos, que no sigue el curso típico de un proceso inflamatorio y/o de los procesos de curación y regeneración tisular normales (Bisset et al., 2005; Coombes et al., 2015a).

Así, Binder & Hazleman (1983) mostraron que tras hacer un seguimiento de hasta 5 años a pacientes con epicondilitis (n=125), el 10% de ellos seguía siendo sintomático, y que el 26% de la muestra había sufrido recurrencia de los síntomas durante ese período. De todos los pacientes, el 40% había sufrido durante ese período malestar o molestia leve de forma prolongada, afectando por tanto en gran medida en su capacidad y funcionalidad. La mayoría de estudios muestra esa variabilidad en el curso temporal de la epicondilalgia (Bisset et al., 2006; Ma & Wang, 2020), aunque gran parte de ellos han mostrado que puede durar desde 6 meses a varios años de evolución, y que además, como señalan Hudak et al. (1996), existe variabilidad también en la probabilidad de recurrencia e incluso de empeoramiento de los síntomas a lo largo del tiempo.

Otras investigaciones más recientes, como la de Bisset et al. (2006), muestran las altas tasas de recurrencia que tiene esta dolencia, así como la relativa poca efectividad de los tratamientos y con ello el retraso en la recuperación de los pacientes. Así, estos autores mostraron, por ejemplo, que aunque la inyección con corticoides parecía superior a la

fisioterapia y a esperar (“wait and see”) a corto plazo, a largo plazo (52 semanas) las tasas de recurrencia eran mayores en los pacientes infiltrados, y que a las 52 semanas tanto la inyección como la fisioterapia no eran superiores al “wait and see”. De forma similar, Coombes et al. (2013) no vieron diferencias significativas entre el tratamiento con inyección de corticoesteroides, la fisioterapia y la inyección placebo, e incluso observaron peores resultados en los pacientes tratados con corticoesteroides que en los que recibían placebo.

Ma & Wang (2020) señalan que la epicondialgia es una patología autolimitante, y que la mayoría de casos, llegando al 80%, se recuperan durante el primer año de dolor. Esto significaría que un porcentaje de pacientes (20% de los casos) presentaría síntomas después del primer año, con los consiguientes problemas personales y socioeconómicos que puede acarrear. Esto contrasta con otras muchas investigaciones que muestran la problemática existente alrededor de la evolución natural de la epicondialgia. Bot et al. (2005) mostraron que más de la mitad de los pacientes, tras un año de seguimiento, seguían padeciendo dicha dolencia. Previamente, se había mostrado ya la alta probabilidad de seguir padeciendo dicho problema tras 5 años o la recurrencia de dicho dolor durante ese mismo período (Binder & Hazleman, 1983).

Por otro lado, existe en la literatura diversas investigaciones que muestran la influencia de algunos factores específicos en cuanto al pronóstico del paciente. Así, existen algunos hallazgos sugerentes de lesiones estructurales, como la afectación del tendón o ligamento, que suelen ser signos de una fase avanzada de la tendinopatía de codo. Además, se ha visto que estos hallazgos tienen relación con un peor pronóstico de la tendinopatía. En este sentido, Clarke et al. (2010) mostraron una correlación positiva entre la presencia de lesión o rotura en el ligamento colateral lateral del codo y la presencia de roturas o lesiones intra-sustancia en el tendón, así como de peor evolución

natural. Kalainov & Cohen (2005) mostraron la relación existente entre las epicondilalgias crónicas o refractarias al tratamiento conservador y la posibilidad de que presentaran problemas de inestabilidad articular y/o roturas del ligamento colateral lateral, generando una inestabilidad rotatoria posterolateral que suele ser objeto de cirugía para su tratamiento. Smidt et al. (2006) mostraron que el hecho de presentar un alto grado de dolor y discapacidad aguda en los primeros estadios de presentación de la epicondilalgia se relacionaba de manera clara con tener un peor pronóstico a largo plazo, por lo que hay investigadores como Coombes et al. (2015) que consideran que son pacientes “de riesgo” que requieren de un abordaje lo más precoz posible. Igualmente, el hecho de que un paciente presentase dolor en la región cervical-hombro concomitante con el dolor de codo se relacionó con un peor pronóstico al menos 12 meses después (Smidt et al., 2006). Waugh et al. (2004) mostraron que presentar mayor dolor y discapacidad era predictores de un peor resultado con tratamiento conservador a corto-medio plazo. El mantenimiento del dolor a lo largo del tiempo podría considerarse como un factor que afecta al pronóstico del dolor del paciente, ya que será más probable la aparición de diferentes alteraciones del procesamiento del dolor que pueden ocurrir en estos pacientes (Coombes et al., 2015a).

Otro posible factor es la disfunción neuromuscular existente, ya no solo por las alteraciones en el agarre y la disminución de la fuerza que se observan en los pacientes con epicondilalgia (Bisset et al., 2006), sino por las alteraciones del control motor. Hay estudios que muestran que la organización cortical de la representación motora de la musculatura del antebrazo podría estar alterada por un proceso mal-adaptativo en estos pacientes (Schabrun et al., 2015). El hecho de que la epicondilalgia sea una afectación muy relacionada con la actividad laboral hace que el hecho de mantener una actividad manual prolongada se considere un factor de mal pronóstico a largo plazo (Haahr, 2003).

Así, Waugh et al. (2004) muestran cómo el hecho de realizar un trabajo que incluya el uso del ordenador de forma repetitiva es predictor para mayor dolor (r^2 ajustado: 0,14, $p=0,015$) y discapacidad (r^2 ajustado: 0,52, $p=0,001$). Vicenzino et al. (2009) mostró ciertos factores que se podían asociar a un mejor pronóstico, si el paciente los presentaba al comienzo del tratamiento: edad menor de 49 años, una fuerza de agarre sin dolor del lado afecto mayor de 112 N, así como una fuerza de agarre sin dolor del lado no afecto menor de 336N. La probabilidad de mejora estaba entre el 87% y el 100% si uno o los tres indicadores, respectivamente, estaban presentes antes del inicio del tratamiento. La **figura 8** muestra la evaluación de la fuerza con el dinamómetro utilizado para este tipo de evaluaciones.

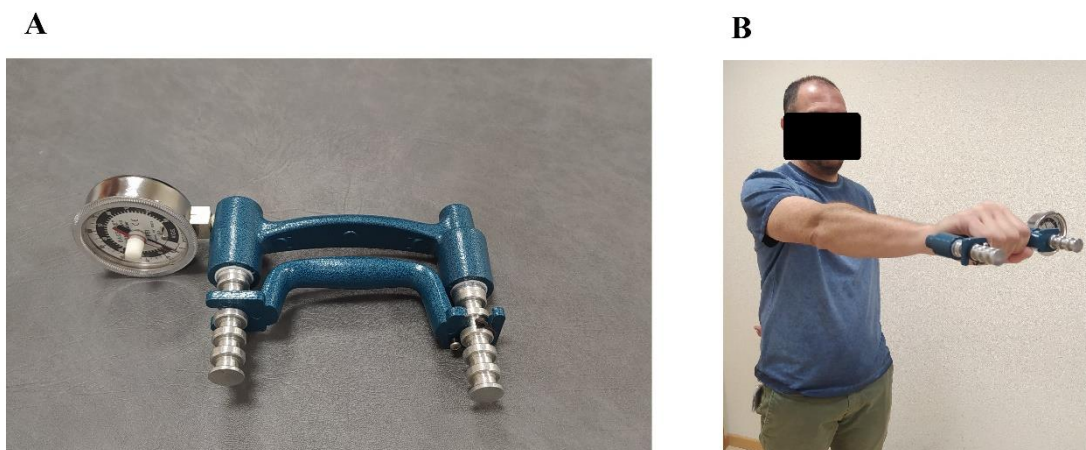


Figura 8. A: imagen de un dinamómetro de mano hidráulico (Jamar®) para evaluar la fuerza de agarre en kilogramos (Kg) o libras (Pounds) de fuerza. B: prueba de fuerza máxima de agarre con el brazo elevado, extensión y pronación de codo. Fuente: elaboración propia.

Aun así, como indican Lucado et al. (2022), es difícil conocer el pronóstico a largo plazo de un paciente con epicondilalgia cuando las variables pronósticas que conocemos no predicen de forma fiable los resultados en cuanto al estado de los pacientes.

1.9. FISIOPATOLOGÍA Y FUENTES DE DOLOR

La epicondialgia sigue siendo un problema para los clínicos e investigadores, ya que resulta complejo en ocasiones determinar la fuente del dolor que sufre el paciente. Además, como se expondrá más adelante, existen diferentes procesos que modifican el procesamiento del dolor, por lo que puede hacer más complejo aún la determinación del origen del dolor. Así, como se ha visto previamente, muchos autores han mostrado las diferentes estructuras que podrían participar en la patogénesis de esta dolencia (Fairbank & Corlett, 2002; Nirschl & Ashman, 2003; Schabrun et al., 2016): el tendón extensor común, los propios músculos del antebrazo, los ligamentos (tanto el ligamento colateral lateral como el ligamento anular), problemas de la propia articulación radio-humeral, el nervio radial, etc. (**Figura 9**).

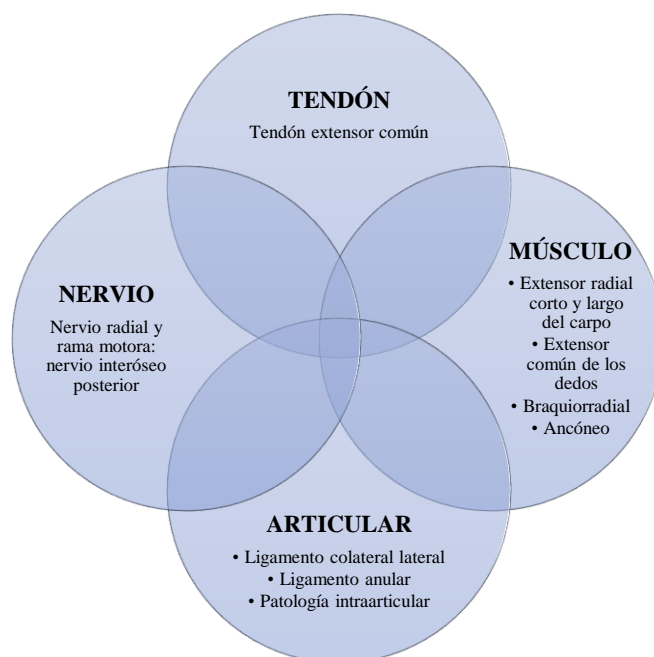


Figura 9. Relación de las principales estructuras que pueden influir en la fisiopatología de la epicondialgia. Fuente: elaboración propia.

En este sentido, ya en 2009 se propuso un modelo en el que la fisiopatología de la epicondilalgia incluía tres componentes interrelacionados: la patología tendinosa de forma local, las disfunciones del sistema motor y los cambios en los sistemas del dolor (Coombes et al., 2009). A continuación, se exponen la implicación de las principales estructuras en la fisiopatología de la epicondilalgia.

1.9.1. Tendón

El tendón es probablemente la fuente de dolor de codo más estudiada, y la que se presenta en mayor medida como fuente de dolor primaria o principal en los pacientes con epicondilalgia, por lo que esta dolencia se le denominaría como “tendinopatía lateral de codo” (Clarke et al., 2010). Este tendón es el resultado de la unión de varios tendones con una inserción común, el epicóndilo (lateral) del húmero. Estos tendones son, desde el borde lateral hacia medial: extensor radial corto del carpo, extensor común de los dedos, extensor del quinto dedo y extensor cubital del carpo. Por encima de este tendón encontraremos musculatura con inserción en la cresta supracondílea: el extensor radial largo del carpo y el braquiorradial. Se puede ver una representación gráfica de esta inserción común en la **Figura 10**.



Figura 1a

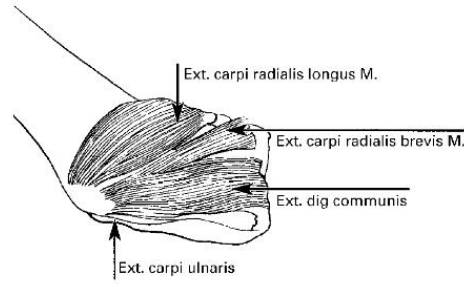


Figura 1b



Figura 2a

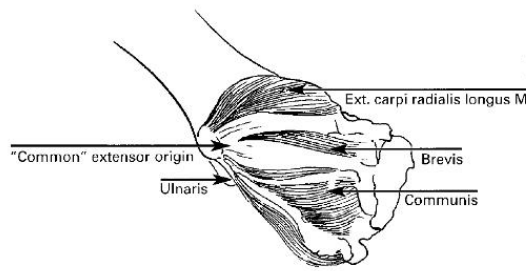


Figura 2b

Figura 10. *Imágenes del origen del tendón extensor común del codo. Figura 1a y 1b: fotografía e imagen esquemática de los músculos que se insertan en la región epicondilea (y supra-epicondilea): extensor radial corto y largo del carpo (“Ext. carpi radialis brevis y longus”), extensor común de los dedos (“Ext. dig communis”) y extensor cubital del carpo (“Ext. carpi ulnaris”). Figura 2a y 2b: fotografía e imagen esquemática de la región a nivel profundo. Se observa el origen común del extensor radial corto del carpo y del extensor común de los dedos en el epicóndilo, mientras que el extensor cubital del carpo y el extensor radial largo del carpo tienen orígenes muy diferenciados estructuralmente. Imagen traducida y adaptada de Greenbaum et al. (1999).*

Este origen común de varios tendones en el epicóndilo hace que dicho tendón reciba comúnmente el nombre de tendón extensor común (“common extensor tendon” en inglés) (Krogh et al., 2017). Se observa una evaluación ecográfica de este tendón en la

Figura 11.

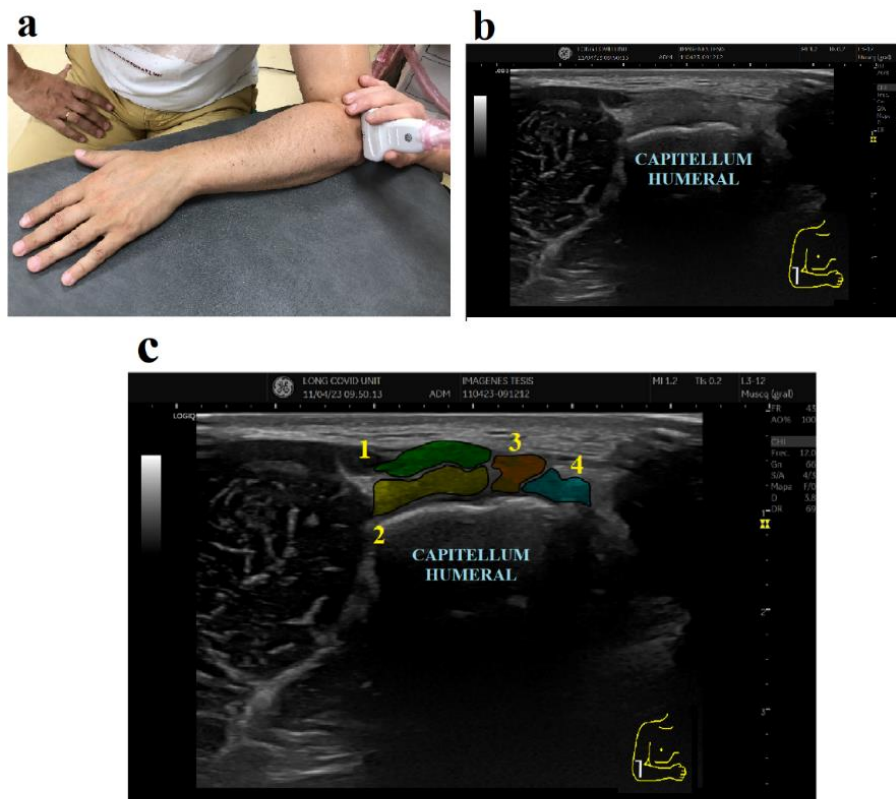


Figura 11. Valoración ecográfica del tendón extensor común. a: exploración ecográfica con la colocación transversal de la sonda sobre el tendón. b: vista transversal del tendón extensor común a la altura del capitellum. c: subdivisión del tendón entre sus componentes; 1= extensor radial corto del carpo, 2= extensor común de los dedos, 3= extensor del quinto dedo, 4= extensor cubital del carpo. Fuente: elaboración propia.

En relación a la patología del tendón, Millar et al. (2021) describen la tendinopatía como una serie de cambios que se dan en un tendón dañado, que se traduce en dolor y pérdida de función. Además, muestran cómo, en líneas generales, una tendinopatía consiste en la desorganización de las fibras y los haces de colágeno, así como la acumulación de glicosaminoglicanos y un aumento de la microvascularización, asociada a una potencial neovascularización. Todos estos procesos llevan a cambios que influyen negativamente en las propiedades físicas del tendón, y con ello a su funcionalidad.

Existen diferentes modelos que tratan de explicar la fisiopatología de la tendinopatía, aunque actualmente no existe un modelo que explique completamente esta

patología. Los modelos más conocidos son el modelo inflamatorio, el modelo o teoría mecánica, que es la que sugería que el mal funcionamiento de los procesos de curación del tendón llevan a procesos degenerativos del mismo (tendinosis) (Burry, 1978), y el modelo continuado o del “continuum”, que es el más aceptado, que establece 3 fases de la patología desde una fase reactiva, a una fase del tendón desestructurado hasta la tendinopatía degenerativa (Cook & Purdam, 2009) (**Figura 12**).

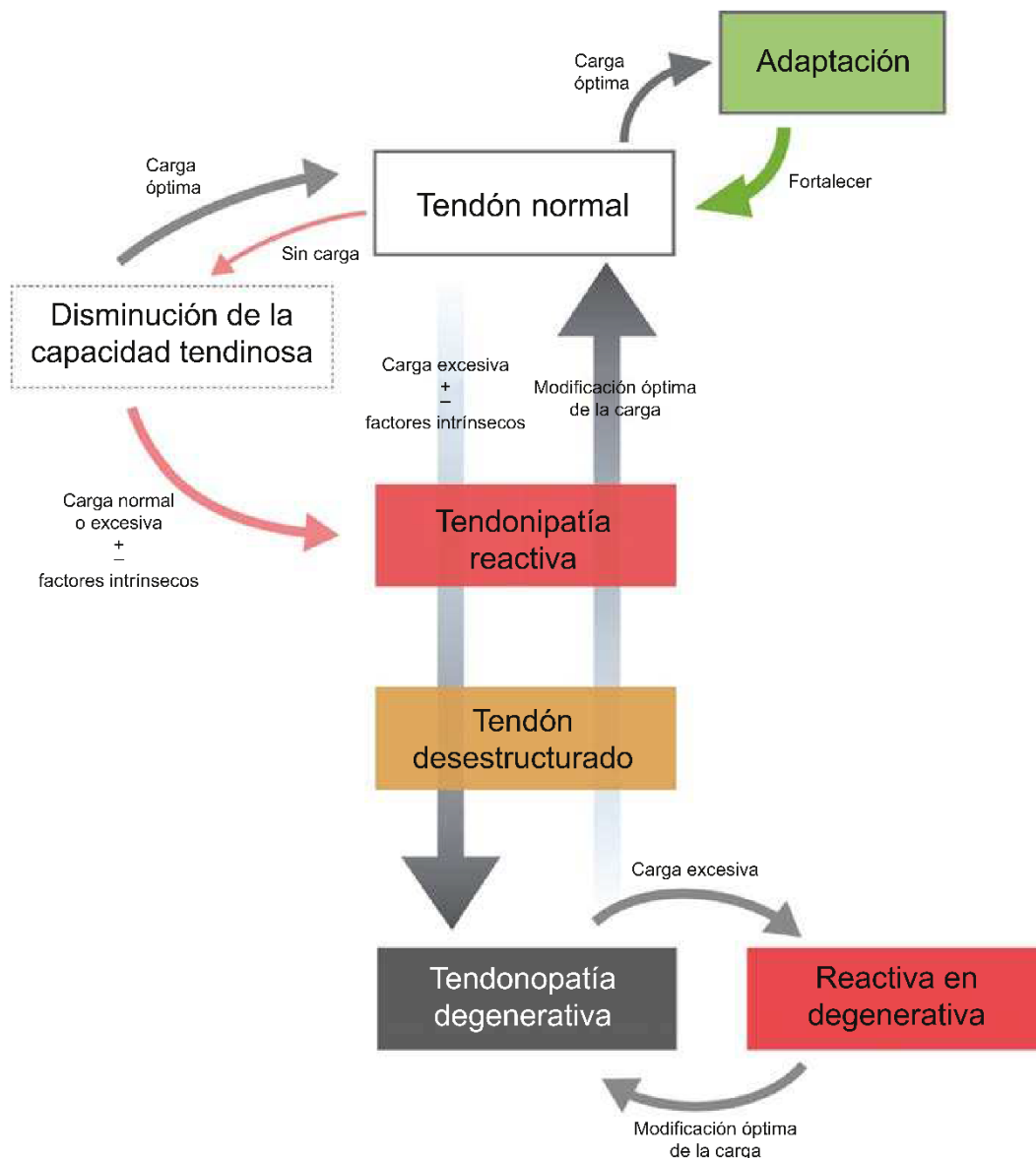


Figura 12. Modelo del continuum de la patología de tendón. Imagen obtenida de Cook et al. (2017).

Aun así, la patogénesis de la epicondialgia es compleja y multifactorial. Sí parece claro que el proceso se inicia por un aumento excesivo de carga sobre el tendón, que le lleva a una lesión estructural de sus fibrillas de colágeno. El proceso reparativo-curativo que se da después puede hacer que se recupere de forma correcta o puede llevar a una alteración de esas fibrillas y de la matriz extracelular, con lo que puede comenzar el proceso “patológico” (Cook & Purdam, 2009). A nivel del codo, la literatura muestra que el tendón del músculo extensor radial corto del carpo es el más afectado (Verhaar, 1994). Aun así, existen otros componentes como el tendón del extensor común de los dedos que puede estar afectado, ya que Nirschl & Pettrone (1979) encontraron que en el 50% de pacientes afectados existía degeneración tendinosa de la porción de dicho tendón.

Kraushaar & Nirschl (1999) mostraron algunas características histológicas específicas de pacientes con tendinopatía lateral de codo, tales como la acumulación de sustancia fundamental, la desorganización de las fibras de colágeno, o el aumento de neovasos. Así se comenzó a hablar de esta tendinopatía no desde un punto de vista simplemente inflamatorio de todas estas estructuras, sino de un proceso degenerativo, denominado como hiperplasia angiofibroblástica (Nirschl & Pettrone, 1979), para después conocerse más comúnmente como tendinosis o tendinosis angiofibroblástica (Nirschl & Ashman, 2003). Algunos autores han mostrado este proceso degenerativo del tendón (tendinosis) y la importancia limitada del proceso inflamatorio en el dolor. En este sentido, Alfredson et al. (2000) realizaron un estudio mediante micro-diálisis del músculo extensor radial corto del carpo y encontraron un aumento de sustancias como glutamato, en comparación con sujetos sanos, así como la misma concentración de sustancias inflamatorias tales como las prostaglandinas E2 y otros biomarcadores inflamatorios a nivel local tanto en pacientes como en sujetos sanos. Aun así, este estudio se realizó con sólo 4 pacientes y 4 sujetos control, por lo que hay que tener precaución con las

conclusiones obtenidas del mismo. Doran et al. (1990) sometieron a cirugía a 20 pacientes con epicondilitis persistente y analizaron histológicamente la unión tendón-hueso. Este estudio encontró pruebas de una respuesta reparativa en diversos grados, caracterizado frecuentemente por la infiltración de mucopolisacáridos y la neoformación de tejido óseo (calcificaciones), y vieron además cambios degenerativos fibroadiposos. De esta forma, en términos generales, parece haber consenso entre los estudios histológicos que muestran el aumento de la concentración de fibroblastos, una hiperplasia vascular, así como la desorganización del colágeno. Así, las zonas afectadas del tendón parecen corresponderse a áreas de degeneración mucoide y de neovascularización (Chourasia et al., 2013). Estas zonas, al evaluarse mediante RMN son las zonas que muestran un aumento de la intensidad de la señal (Potter et al., 1995).

En los últimos años han surgido nuevos mecanismos celulares y moleculares que influyen en gran medida en el desarrollo de la tendinopatía. En este sentido, Millar et al. (2017) mostraron cómo, en la patogénesis de la tendinopatía, la fase aguda y subaguda es donde se dan ciertos procesos inflamatorios, coincidiendo con las primeras etapas del microtraumatismo de repetición sobre el tendón. Esta fase puede ser, en muchos casos, asintomática. Algunas de las sustancias que pueden actuar en esta fase son las citoquinas, como muestra Dakin et al. (2014), que tienen una importante función en la homeostasis del tendón para la regulación de la diferenciación celular y de la síntesis y remodelación de la matriz extracelular. Estos autores también mostraron la importancia de las prostaglandinas en la génesis de la tendinopatía. Este proceso se da en respuesta a la lesión tisular, al estrés mecánico, en la que los tenocitos y las células inmunes liberan citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF en inglés), interferón (IFN γ), interleucinas (IL-1 β y IL-6), así como factores de crecimiento como el factor de

crecimiento transformante beta (TGF- β en inglés) o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF en inglés) (Dakin et al., 2014; Millar et al., 2021) (**Figura 13**).

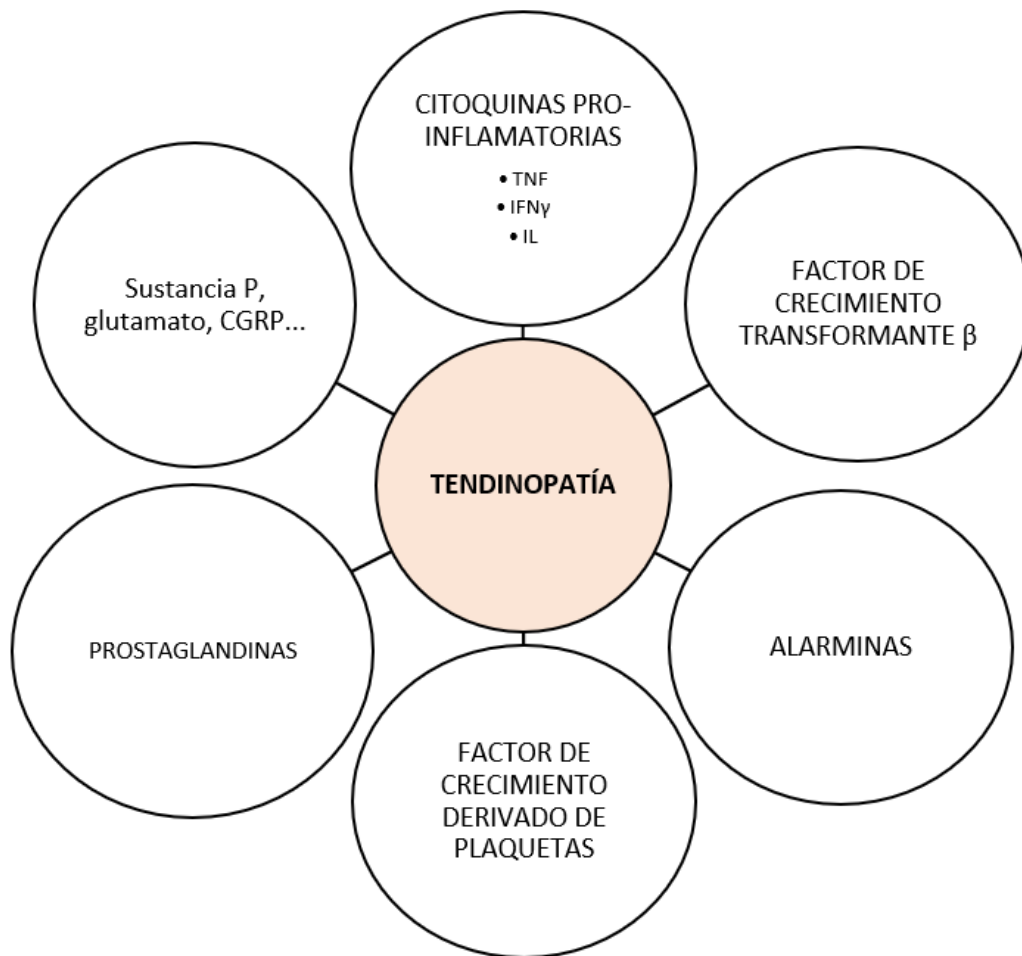


Figura 13. Esquema de algunas de las principales sustancias implicadas en el proceso patológico del tendón. Fuente: elaboración propia.

Otros componentes menos conocidos pero que parecen importantes en este proceso molecular son las alarminas, que son moléculas asociadas a patrones de daño tisular que pueden promover y activar células inmunes que inicien la reparación tisular (Millar et al., 2013). Estos cambios en el “microambiente” tisular y la activación del sistema inmune puede considerarse como un punto de inflexión en la patogénesis de la tendinopatía, pudiendo llevar a una curación “reparativa” o a una curación degenerativa inflamatoria que podemos considerar patológica (Millar et al., 2021).

Además, recientemente se han mostrado hallazgos de otros sistemas que influyen en el proceso de la tendinopatía, como es el caso del sistema nervioso, que es de gran importancia para regular la homeostasis del tendón. Wasker et al. (2023) han demostrado la presencia de inflamación neurogénica en tejidos tendinosos patológicos. Esta inflamación neurógena se da cuando se estimulan los terminales periféricos de las neuronas sensitivas. Estas aferencias son generadas por mecanismos como la liberación de sustancias como la sustancia P o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (en adelante CGRP), que son de gran importancia para los mecanismos inflamatorios. De hecho, hay estudios que muestran la relación del dolor del tendón con la neovascularización y la generación de nueva inervación en el tejido, así como el aumento de sustancias algógenas en la zona. Estas sustancias, entre otras, parecen generar el proceso de inflamación neurógena. Así, se ha encontrado una posible sobre-regulación de ciertos marcadores de inflamación neurogénica en tejidos tendinosos, como adreno-receptores, glutamato, receptores mGLut, neuropéptido Y, receptor NMDA (n-metil-D-aspartato) o el producto del gen de la Proteína. 9.5 en los pacientes con epicondilalgia comparado con sujetos sanos. Otras sustancias investigadas como el CGRP no aparecieron sobre-reguladas en estos tendones patológicos, así como otros marcadores como la sustancia P (Wasker et al. 2023).

Recientemente se han relacionado estos hallazgos a nivel bioquímico con las 3 fases que contempla el modelo del continuum de Jill Cook, y su relación con posibles cambios en la presión tisular intra-tendinosa (Pringels et al., 2022). Se ha visto que en la fase reactiva se da una acumulación de glicosaminoglicanos, proteoglicanos y otras sustancias, que pueden relacionarse con la inflamación inicial del proceso (Cook & Purdam, 2009). En situaciones normales, si el estímulo compresivo que reciben los tenocitos es reducido o eliminado, estas sustancias pueden disminuir y se normaliza esta

presión tisular intra-tendinosa (tanto la presión en reposo como la presión dinámica). Si este estímulo persiste y la presión tisular se mantiene, comienza la fase de deterioro del tendón en la que se genera una alteración de la matriz extracelular del tendón, tanto por la alteración física debido a esa elevada presión intra-tisular, así como por el proceso de hipoxia que se genera. Estas características mantenidas en el tiempo llevarán a una degeneración crónica de las fibras de colágeno del tendón (Pringels et al., 2022). Esta situación de hipoxia mantenida se ha relacionado con la presentación de neovascularización que además presenta características de distribución caótica en tendinopatías crónicas (Pringels et al., 2022).

Por otro lado, a nivel clínico es frecuente encontrar tendinopatías subagudas o crónicas, por lo que los hallazgos pueden ser diferentes, encontrándonos en mucha mayor medida procesos degenerativos, como los mostrados previamente. Así, existen diversos estudios ecográficos que muestran la alta prevalencia de hallazgos, tales como roturas intra-tendinosas (caracterizadas por regiones focales hipoecoicas), calcificaciones intra-tendinosas, engrosamiento del tendón e irregularidades de la cortical ósea en sujetos con dolor lateral de codo (Levin et al., 2005). Un ejemplo de este tipo de hallazgos se puede ver en la **Figura 14**.

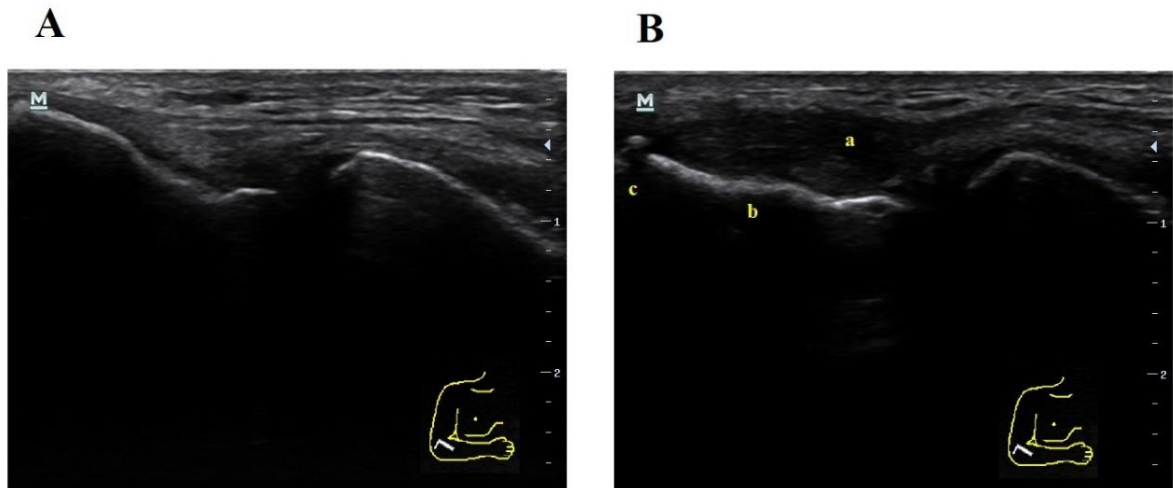


Figura 14. Imagen ecográfica del tendón extensor común en vista longitudinal. La imagen izquierda (A) corresponde al lado no afecto mientras que la derecha (B) corresponde al lado afecto, en la que se observa la presencia de hallazgos sugerentes de patología tendinosa en paciente con epicondilalgia: a) amplias zonas hipoeoicas a lo largo del cuerpo del tendón sugerentes de roturas intra-sustancia; b) alteraciones de la cortical ósea; c) procesos de calcificación en la zona del epicóndilo lateral. Fuente: elaboración propia.

Como muestran Heales et al. (2014), la presencia de signos de imagen patológica en escala de grises, así como en power Doppler es muy sensible, lo que nos ayudará a descartar casos cuando no encontremos estos signos, pero es poco específico, ya que encontramos casos con imágenes patológicas pero que se dan en sujetos sanos sin dolor, por lo que es necesario relacionar la imagen radiológica con la presentación clínica del paciente. Aun así, parece que el tendón es la estructura más asociada con la fisiopatología de la epicondilalgia. En este sentido, un estudio reciente ha mostrado algunas de las posibles causas del dolor lateral de codo, y ha mostrado que, de todos los pacientes estudiados en dicha investigación, el 56% de los casos podían relacionarse con tendinopatías (n=18), pero que los demás casos podrían tener otra fuente de dolor como la presencia de una plica sinovial o un síndrome del nervio interóseo posterior, o incluso que hubiera coexistencia de las diferentes patologías (Bonczar et al., 2023). Así, vieron que solo un paciente padecía el síndrome del nervio interóseo, y ningún paciente padecía

de forma aislada el dolor por la plica, aunque sí vieron que podía coexistir la presencia de plica con la tendinopatía en el 6,3% de la muestra, así como la coexistencia del síndrome del nervio interóseo posterior con la tendinopatía en el 18,8% de la muestra. Estos autores vieron que la coexistencia de las tres patologías se daba en el 15,6% de la muestra, lo que resulta en un porcentaje relativamente alto, y que refleja la dificultad existente a la hora de determinar la fuente de dolor en muchos pacientes con dolor lateral de codo.

1.9.2. Músculo

La región lateral del codo es una zona anatómicamente interesante, ya que encontramos músculos que se insertan en el epicóndilo, pero también otros que tienen orígenes más craneales (como el braquiorradial), por lo que es una zona de transición compleja que a nivel clínico puede generar diversos problemas neuromusculoesqueléticos (Greenbaum et al., 1999; Heales et al., 2016).

A nivel muscular encontramos gran cantidad de músculos enumerados a continuación. Desde la posición anatómica, de lateral a medial, encontramos músculos superficiales como el braquiorradial o supinador largo, el extensor radial largo del carpo y extensor radial corto del carpo, el extensor común de los dedos, el extensor del meñique y el extensor cubital del carpo o cubital posterior. A nivel profundo encontraremos el supinador corto (**Figura 15**).

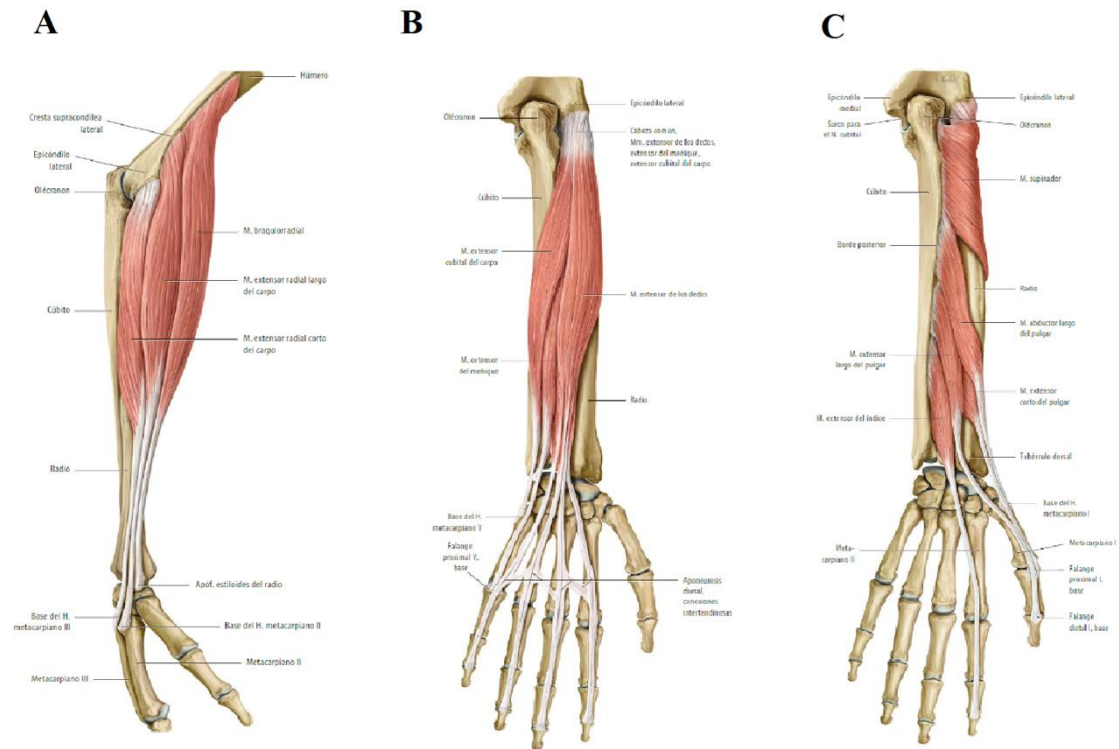


Figura 15. A: *Musculatura extensora del antebrazo desde visión radial (lateral).* B: *Musculatura extensora superficial de la región posterior del antebrazo.* C: *musculatura profunda de la región posterior del antebrazo.* Imágenes obtenidas de Prometheus. Texto y Atlas de Anatomía, 5ed (Prometheus, 2021).

Las estructuras musculares que suelen estar relacionadas con la epicondilalgia son, como hemos citado antes en la afectación tendinosa, el extensor radial corto del carpo y, en menor medida, el extensor común de los dedos. Así lo mostraron Fairbank y Corlett (2002), observando que el extensor común de los dedos es la estructura que más se relaciona con un test de Maudsley positivo, que es un hallazgo muy frecuente en pacientes con epicondilalgia. En modelos de dolor experimental desarrollados en sujetos sanos donde se infiltró suero salino hipertónico se observó que la pérdida de fuerza fue significativamente mayor cuando se infiltraba en el extensor radial corto del carpo, en comparación con la infiltración del supinador corto y del extensor común de los dedos (Slater et al., 2003).

Otro músculo que se asocia en ocasiones al dolor lateral de codo es el supinador corto. Hay autores como Erak et al. (2004) que muestran diversos mecanismos relacionados con el dolor de codo. Uno de ellos es la relación anatómica de la cabeza superficial del supinador, que se inserta en el epicóndilo, uniéndose al tendón extensor común junto al extensor radial corto y el extensor común de los dedos. Un estrés continuado de estas estructuras por movimientos repetitivos de extensión de muñeca y pronosupinación podría generar estrés sobre dichas estructuras y con ello en la región epicondílea. Otro posible mecanismo de dolor relacionado con el supinador parece más relacionado con su relación con el nervio radial, ya que el nervio radial pasa entre sus dos cabezas en una zona denominada arcada de Frohse. Por lo tanto, un estrés excesivo en esta musculatura puede afectar a dichas estructuras nerviosas, generando un aumento de la sintomatología y una posible sintomatología de origen neural.

Como se ha visto previamente, la presentación clínica del paciente con epicondialgia está relacionada, en gran medida, con actividades de sobreuso ya sean laborales o deportivas. En este sentido, el paciente con epicondialgia suele presentar con frecuencia alteraciones motoras o neuromusculares (alteraciones del control motor), lo que se refleja en signos como la disminución de la fuerza extensora o de la fuerza de presión manual, o déficits en el control neuromuscular de la región (Heales et al., 2016).

Fernández-Carnero et al. (2009) han mostrado que los pacientes con epicondialgia presentan con alteraciones sensoriales relacionadas con alteraciones en el procesamiento del dolor, como la hiperalgesia secundaria. Estas alteraciones neuromusculares y sensoriales podrían estar relacionadas con la aparición de dolor miofascial por la presencia de puntos gatillo miofasciales (PGM), que se ha visto que son un mecanismo potencial en la aparición de déficits del control neuromuscular (Simons, 2019). En este sentido, se ha mostrado que el dolor referido generado por los PGM de la

musculatura extensora reproducen en gran medida los síntomas que experimentan los pacientes con epicondilitis (Fernández-Carnero et al., 2007). Así, la región de dolor que caracteriza al paciente con epicondilitis comparte distribución topográfica con el territorio de dolor referido que generan los PGM de varios músculos como el extensor radial largo y corto del carpo, braquiorradial, extensor común de los dedos, el supinador y el músculo ancóneo. Se pueden observar algunos patrones de dolor referido de esta musculatura en la **Figura 16**.

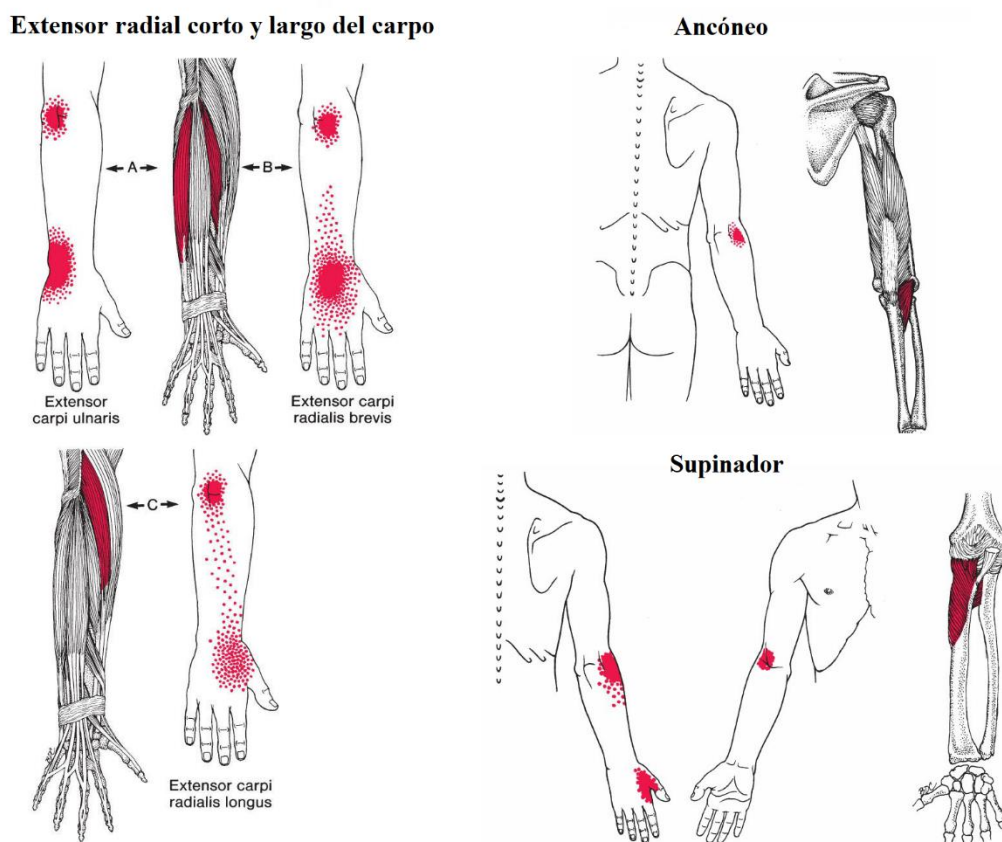


Figura 16. Mapas de dolor referido de distintos Puntos Gatillo Miofasciales de los principales músculos generadores de dolor en la región lateral del codo. Imágenes extraídas de Simons et al., (2019).

Shmushkevich & Kalichman (2013) concluyeron que la evidencia apuntaba al dolor miofascial y a los PGM como una de las fuentes de dolor más importantes en pacientes con epicondilitis. Igualmente, Navarro-Santana et al. (2020) realizaron un meta-análisis en el que observaron que el tratamiento del dolor miofascial mediante la

técnica de punción seca mejoraba de forma significativa el dolor del paciente, así como mejoraba la fuerza de agarre, lo que puede manifestar la importancia del tratamiento de la musculatura en el paciente con epicondilalgia.

Aun así, aunque la musculatura puede ser una estructura clave en la patogénesis de la epicondilalgia, hay que tener en cuenta que el dolor de larga evolución puede estar relacionado e influido por otros cambios y alteraciones del procesamiento del dolor, más relacionados con el sistema nervioso periférico y central e incluso con otros sistemas como el sistema nervioso autónomo (Coombes et al., 2009), lo que puede influir en gran medida en el tratamiento y pronóstico del paciente, como veremos próximamente.

1.9.3. Nervio

El nervio radial es una de las estructuras que pueden ser fuente de dolor lateral de codo (Abhimanyu et al., 2021; Gürçay et al., 2016). A nivel anatómico, el nervio radial tiene su origen en las raíces de C5 a D1, y forma parte de la división posterior del plexo braquial (Brazis et al., 2007). Cuando se forma este tronco nervioso y desciende en su recorrido hacia la extremidad superior pasa, a la altura de la axila, por el denominado intervalo o espacio triangular, posterior a las arterias circunfleja y braquial. Antes de entrar al surco espiral o surco radial, da inervación a los músculos tríceps y ancóneo (nervio cutáneo posterior del brazo, en la axila, y nervio cutáneo posterior del antebrazo, antes o dentro del canal). Desde ese nivel desciende por el surco rodeando el húmero (de ahí la denominación de canal de torsión), apareciendo en la cara lateral del tercio distal de húmero, como puede observarse en la **Figura 17**, en la que se observa esa salida del nervio desde el surco radial humeral para descender hacia el codo (Sapage et al., 2021).

Igualmente, puede observarse una imagen ecográfica del nervio en esta región en su salida del surco radial (**Figura 18**).

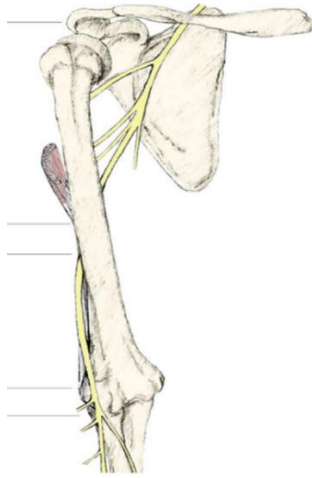


Figura 17. Imagen ilustrativa del recorrido del nervio radial desde la salida del plexo braquial hasta la región proximal del antebrazo. Imagen obtenida de Sapage et al. (2021).

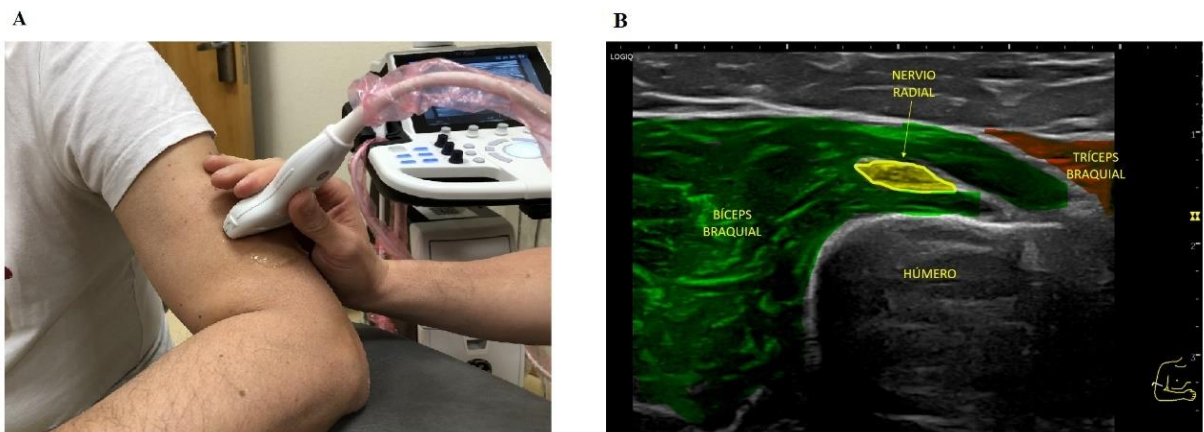


Figura 18. A: evaluación ecográfica del nervio radial en su salida del surco radial en la cara lateral del tercio medio-distal del brazo. B: salida del nervio radial (en color amarillo) del surco radial o canal de torsión, pasando al compartimento anterior desde el tabique intermuscular lateral) y en el compartimento anterior el músculo braquial anterior (color verde, en el margen derecho de la imagen). Fuente: elaboración propia.

Desde ahí, atraviesa el septo intermuscular lateral y entra en el compartimento anterior del brazo, descendiendo entre el músculo braquial y el braquiorradial, innervando a ambos, hasta la cara anterior de la articulación del codo, a la altura del epicóndilo (en

la zona anterior del codo denominada fosa antecubital). Se puede ver una imagen ecográfica del nervio radial a este nivel en la **Figura 19**.



Figura 19. A: evaluación ecográfica del nervio radial en la fosa antecubital, previo a su división en sus dos ramas. B: Imagen ecográfica tomada en la fosa antecubital en la que se puede observar la interlínea articular en la zona más profunda, el músculo braquial anterior en la zona derecha de la imagen y coloreado en rojo, el músculo braquiorradial en la zona lateral coloreado en verde, y el nervio radial entre ambos, coloreado en amarillo. Fuente: elaboración propia.

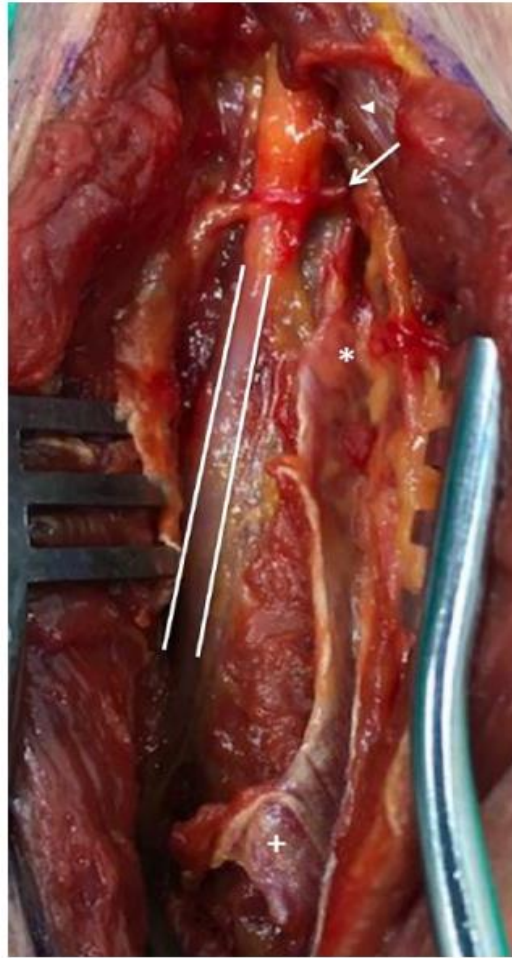
En este punto el nervio se divide formando dos ramas: una rama superficial sensitiva (nervio radial superficial) que desciende por el antebrazo entre los tendones del músculo braquiorradial y del extensor radial largo del carpo, y una rama profunda motora que atravesará el músculo supinador para denominarse nervio interóseo posterior (Węgiel et al., 2023).

En su recorrido existen ciertos puntos que pueden ser conflictivos, como su paso por el espacio triangular o en su paso por el surco radial en caso de fracturas, por lo que son zonas en las que puede verse afectado de forma relativamente frecuente (Węgiel et al., 2023). El codo es probablemente la zona más conflictiva para la afectación del nervio radial, por la cantidad de estructuras relacionadas con el nervio. La rama profunda del nervio desciende desde la fosa antecubital hacia el túnel radial, una zona que comprende desde la articulación radiocapitelar hasta el borde distal de la cabeza superficial del

músculo supinador (Moradi et al., 2015). Este túnel está formado lateralmente por el compartimento lateral del antebrazo (en términos quirúrgicos se suele utilizar el término “mobile wad of Henry”), formado por el extensor radial largo y corto del carpo y el braquiorradial, y medialmente por los tendones del bíceps braquial y braquial anterior. La parte superficial del túnel está formado por la cabeza superficial del músculo supinador, el braquiorradial, así como las ramas vasculares recurrentes radiales que forman una estructura denominada “cuerda de Henry” (“leash of Henry” en inglés). A nivel profundo, forman la parte inferior del túnel la cabeza profunda del músculo supinador corto, así como la cápsula de la articulación radiocapitelar (Xiao & Cartwright, 2019). Por lo tanto, esta rama profunda entra al túnel a la altura de la cabeza del radio, por debajo de las bandas fibrosas de los extensores del antebrazo. Desde ahí desciende bajo la cuerda de Henry y del margen interno del tendón del extensor radial corto del carpo, donde da inervación a dicho músculo y al supinador. Finalmente, el nervio sale del túnel radial atravesando la zona aponeurótica entre la cabeza profunda y superficial del músculo supinador, formando el nervio interóseo posterior (NIP). Esa zona en la que atraviesa el músculo supinador entre sus dos cabezas se denomina Arcada de Frohse (**Figura 20**).

Esta zona ya fue descrita a principios del siglo XX por Frohse (1908), describiéndolo como una posible zona de problemas o conflicto entre el nervio radial y el músculo supinador corto. Existen posteriormente diversas investigaciones que describían el atrapamiento del nervio en esta zona y su tratamiento mediante una liberación quirúrgica (Capener, 1966)

Tras pasar el túnel radial, el nervio interóseo posterior desciende sobre la membrana interósea, dando inervación a toda la musculatura extensora del antebrazo (excepto los que son inervados previamente por el nervio radial: ancóneo, braquiorradial y extensor radial largo del carpo).



***Figura 20.** Disección de zona proximal del antebrazo que muestra el músculo supinador seccionado (asterisco) con el nervio interóseo posterior subyacente (líneas continuas paralelas), venas radiales recurrentes (flecha) y la porción medial del extensor radial corto del carpo (punta de flecha). Se puede observar el borde proximal (asterisco) y distal (signo +) del musculo supinador. Imagen obtenida de Ummel et al. (2019).*

El atrapamiento nervioso más frecuente del nervio radial se da en el paso de la rama profunda entre las dos cabezas del músculo supinador corto, aunque como muestran Ceri et al. (2019), existen otras zonas cercanas cuyo estrés puede generar un conflicto mecánico con el nervio radial, como el borde medial del extensor radial corto del carpo o los vasos sanguíneos radiales recurrentes, aunque con menor frecuencia. Se puede observar esta región anatómica en la **Figura 21**.

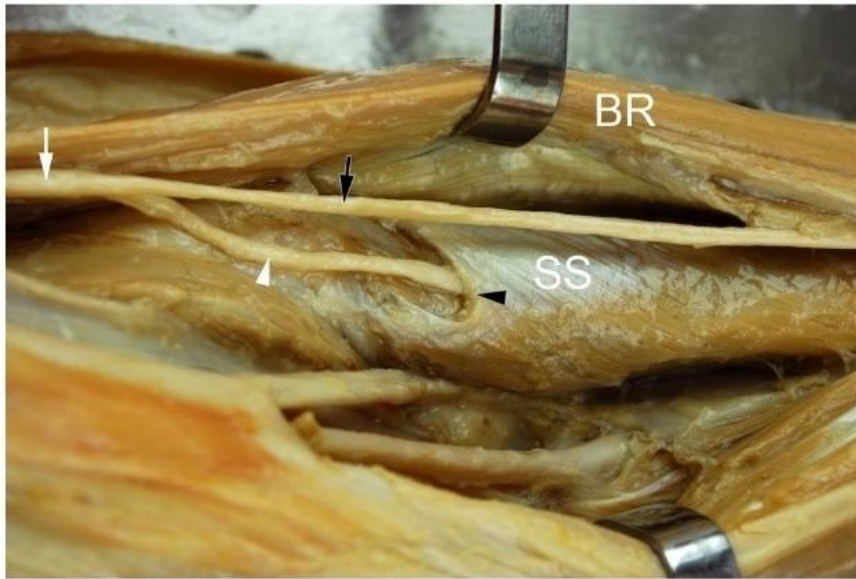


Figura 21. Vista anatómica del nervio radial (flecha blanca) que se divide en la rama superficial (flecha negra) y la profunda, el nervio interóseo posterior (punta de flecha blanca), que se introduce en la Arcada de Frohse (punta de flecha negra). Imagen obtenidas de Ceri et al. (2019).

Se puede observar a nivel ecográfico también esta zona de posible conflicto entre la estructura nerviosa y las estructuras musculares de alrededor (**Figura 22**).

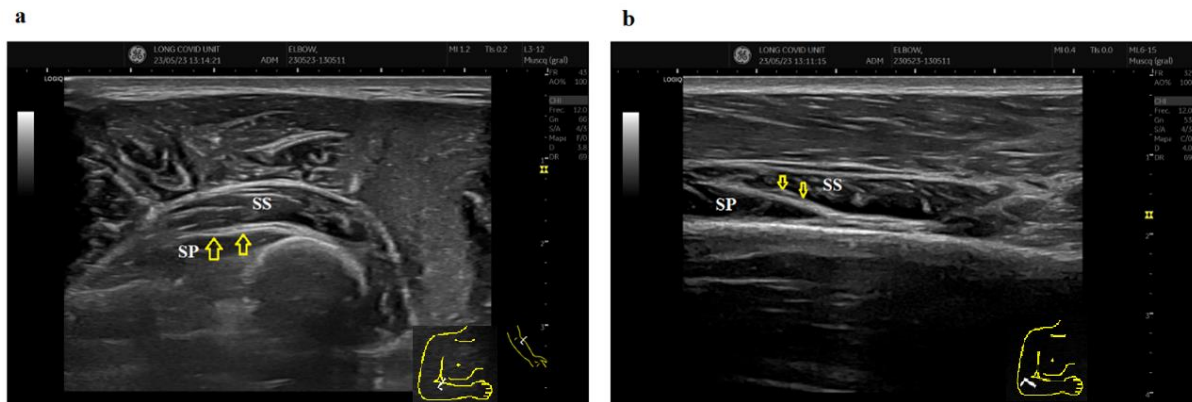


Figura 22. Imagen izquierda (a): imagen ecográfica de un sujeto sano en vista transversal que muestra el nervio interóseo posterior (sobre las flechas) como una estructura hipoecoica con bordes hiperecoicos que atraviesa entre la cabeza superficial (SS) y profunda (DS) del músculo supinador. Imagen derecha (b): imagen ecográfica en vista longitudinal que muestra el nervio interóseo posterior (bajo las flechas) entre ambas cabezas del músculo supinador. Fuente: elaboración propia.

En resumen, se podrían diferenciar dos síndromes generados por una afectación del nervio radial, según se afecte en un nivel determinado: la afectación a nivel del túnel radial que se denomina síndrome del túnel radial, o la afectación a nivel de la Arcada de Frohse que se denomina síndrome del supinador o síndrome del nervio interóseo posterior (Tennent & Woodgate, 2008; Xiao & Cartwright, 2019) (**Tabla 2**).

SÍNDROMES CLÍNICOS DE ORÍGEN NERVIOSO QUE GENERAN DOLOR LATERAL DE CODO			
SÍNDROME CLÍNICO	ORÍGEN	SINTOMAS	SIGNOS
SÍNDROME DEL TÚNEL RADIAL	Nervio interóseo posterior dentro del túnel radial	Dolor lateral en región proximal del antebrazo.	Dolor a la supinación o extensión de muñeca resistida. Dolor a la extensión del tercer dedo resistida. Tensión dolorosa localizada a lo largo del recorrido de dicha rama
SÍNDROME DEL SUPINADOR O DEL NIP	Nervio interóseo posterior a nivel de la Arcada de Frohse	Síntomas motores, debilidad en antebrazo y mano.	Debilidad en extensores de muñeca y dedos; desviación radial al intentar realizar extensión de muñeca.

Tabla 2. Síndromes clínicos asociados al nervio radial que pueden generar dolor lateral de codo. NIP: Nervio Interóseo Posterior. Tabla traducida y adaptada de Xiao & Cartwright, (2019).

Aunque estos síndromes o afectaciones pueden compartir síntomas como el dolor en el codo y antebrazo, suele haber diferencias en cuanto a los signos clínicos observables, como la presencia de signos neurológicos puramente motores por el atrapamiento del nervio interóseo posterior en el síndrome del supinador. por otro lado, el síndrome del túnel radial se suele caracterizar principalmente por dolor en la cara lateral del codo y tercio proximal del antebrazo (Coombes et al., 2015b).

Durante muchos años se han relacionado frecuentemente estos síndromes de atrapamiento nervioso con el dolor lateral de codo, generando una neuropatía. En los últimos años, se ha comenzado a estudiar la influencia del nervio radial en el dolor lateral de codo, no sólo desde un punto de vista mecánico relacionado con un posible atrapamiento en alguna de sus zonas de conflicto, sino como una estructura que puede generar dolor y/o generar adaptaciones estructurales y neurofisiológicas en respuesta a un estímulo o a un dolor mantenido, o como una estructura importante en la fisiopatología de esta dolencia y/o en el mantenimiento de la misma (Arias-Buría et al., 2019; De-la-Cruz-Torres et al., 2021a; Tennent & Woodgate, 2008).

El sistema nervioso es un tejido que se adapta y se puede deformar con relación al movimiento o postura adoptada por lo que existen pruebas para detectar posibles alteraciones mecánicas del tejido neural, normalmente consistentes en sensibilidad mecánica aumentada a estímulos como la compresión o estiramiento. Estas pruebas son las denominadas pruebas neurodinámicas (Butler & Jones, 1992; Elvey, 1986). Estas pruebas pueden ser interesantes ya que su resultado positivo nos indica una alteración mecánica y sensorial del nervio radial con el conflicto del mismo con respecto a tejidos que tiene alrededor (es decir, un aumento de su mecano-sensibilidad), limitando el movimiento y/o provocando la sintomatología del paciente. Ya en 1993 se vio que el 55% de los sujetos con dolor lateral de codo presentaban síntomas al realizarles un test de tensión neural (Yaxley & Jull, 1993). A su vez, Fernández de las Peñas et al. (2010) observaron que pacientes con epicondilalgia unilateral mostraban una hipersensibilidad mecánica neural a nivel bilateral, evaluando los umbrales de dolor a la presión en el recorrido del nervio, sugiriendo la presencia de mecanismos de sensibilización periférica y central en estos pacientes, lo que será desarrollado en el próximo apartado.

Por otro lado, además de los cambios funcionales que se dan a nivel de sistema nervioso periférico y central, parece que puede haber cambios estructurales en el nervio radial en pacientes con epicondilalgia. Así, se ha visto que en sujetos con epicondilalgia crónica, el área de sección transversal (CSA en inglés) del nervio radial es mayor, en comparación con el miembro contralateral evaluado mediante ecografía (Gürçay et al., 2016). Estos autores evaluaron también las características electrofisiológicas del nervio radial y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas extremidades. Igualmente, de la Cruz Torres (2020) mostró que el nervio radial del lado afecto en pacientes con epicondilalgia tienen un CSA mayor que el miembro contralateral. Además, esta autora realizó un estudio de la excitabilidad del nervio mediante el estudio de las curvas de fuerza-duración mediante la aplicación de impulsos eléctricos en la piel, identificando una excitabilidad reducida de ambos nervios radiales, tanto del miembro afecto como del contralateral en los pacientes. Por tanto, parece que el nervio radial puede estar afectado en pacientes con epicondilalgia, y que podrían encontrarse cambios estructurales y neurofisiológicos en dicho nervio, aunque no se sabe el origen de los mismos, o si el dolor y los procesos de sensibilización periférica y central son los que originan dichos cambios. Lo que parece claro es que puede haber una alteración en el nervio radial en sujetos con epicondilalgia sin la necesidad de padecer un atrapamiento real, y sin tener afectación neurológica real, es decir, sin la existencia de signos y síntomas de compresión nerviosa (falta de fuerza, sensibilidad y/o reflejos) o pruebas electrofisiológicas positivas. Schmid et al. (2009) señalaron que algunas disfunciones del nervio no llevan a una alteración de la función neurológica eferente o aferente como en otras lesiones en las que podemos encontrar alteraciones de la conducción. Por tanto, podemos encontrar situaciones en las que la estructura nerviosa pueda estar afectada (inflamada, por ejemplo), volviéndose sensible a estímulos mecánicos como la

compresión o el estiramiento, pero con una velocidad de conducción normal. Así, cuando se dan este tipo de alteraciones, la presencia de un estímulo como la compresión o el estiramiento, que en una situación normal el nervio sería capaz de tolerar y gestionar, puede llevar en un nervio inflamado o afectado dando lugar a la generación de impulsos ectópicos (Dilley et al., 2005). Todas estas teorías han generado que se haya comenzado a estudiar el efecto terapéutico de determinadas intervenciones dirigidas al nervio, como es el caso de la movilización neurodinámica, en este caso del nervio radial, aunque no exista todavía una fuerte evidencia al respecto en cuanto a su uso en el paciente con epicondilalgia (Basson et al., 2017). Finalmente, evidencia actual también ha mostrado que, aunque la epicondilalgia no puede considerarse dolor neuropático, sí parece que puede tener aspectos compartidos con este dolor. En este sentido, un estudio reciente ha mostrado que casi la mitad de los pacientes con tendinopatía crónica muestran características clínicas compatibles con dolor neuropático (Wheeler, 2022). En este estudio, de todas las tendinopatías evaluadas, la tendinopatía lateral de codo fue de las tendinopatías que mayor porcentaje de sujetos presentaban síntomas compatibles con dolor neuropático, pero siempre evaluado con un cuestionario.

1.9.4. Otras fuentes de dolor

Existen otras estructuras que pueden generar dolor lateral de codo y que, aunque su prevalencia parece menos frecuente que la de las estructuras citadas previamente, pueden generar una sintomatología muy similar y confundir al profesional sanitario, dificultando el diagnóstico y con ello el tratamiento y pronóstico del paciente.

Una región que puede originar dolor en el miembro superior, incluyendo el codo-antebrazo, es la columna cervical, que normalmente estará relacionado con dolor irradiado o dolor radicular, y en muchas ocasiones se acompaña de otros síntomas como

dolor cervical, dolor en otras zonas del miembro superior u otros síntomas neurológicos, como parestesias o alteración de los reflejos osteotendinosos. Esa es una de las razones por las que se considera importante evaluar la columna cervical en estos pacientes (Coombes et al., 2015). Las causas de un dolor radicular son diversas, siendo las más frecuentes las afectaciones por hernias discales, el dolor discogénico y otras alteraciones de la salida de las raíces nerviosas que forman el plexo braquial. En este sentido, aunque el dolor puede asemejarse al dolor lateral de codo, normalmente el paciente afectado por patología de columna suele presentar otros signos y síntomas durante la exploración, como la presencia de cambios o alteraciones en el examen neurológico: alteración de reflejos, de sensibilidad o a nivel motor.

Por otro lado, las articulaciones que forman la región del codo son estructuras susceptibles también de afectación y, con ello, de generar dolor en la región lateral del codo, por lo que es importante tenerlo en cuenta en el abordaje del paciente con epicondilitis lateral. Existen diversos procesos que pueden generar alteraciones articulares, como una osteocondritis disecante, una artritis radiocapitelar, la presencia de una plica sinovial intraarticular o la inestabilidad rotatoria posterolateral (Vaquero-Picado et al., 2016).

La artritis local puede afectar al codo en su totalidad o a cierta articulación específica, como ocurre a veces en la fosa olecraneana en la cara posterior, o en la fosa coronoidea en la cara anterior, o en la articulación radiocapitelar. Se caracteriza por ser, en el paciente joven, una lesión focal normalmente de origen traumático o por microtraumatismos de repetición (Papatheodorou et al., 2013). Se suele caracterizar por dolor y rigidez articular, con más dolor en rangos finales del movimiento (al estresar las estructuras afectadas por esta afección). Por eso es una patología que, aunque no es muy frecuente, se suele encontrar en trabajadores que manejan cargas muy pesadas, o en

deportistas de deportes de cargas altas, como la halterofilia, o deportes de combate que utilizan técnicas de golpeo de puño (boxeo, karate, etc.). Hay veces que se afecta específicamente la articulación radiocapitelar, que no es una lesión muy frecuente, pero suele darse por microtraumatismos de repetición, por lo que es una patología relativamente relevante en deportistas de lanzamiento (peso, jabalina, baseball, etc.), sobre todo cuando se asocia a inestabilidad medial (como ocurre a menudo en lanzadores de baseball (Kotnis et al., 2012). La sintomatología suele caracterizarse por dolor en la cara anterior de la articulación, hacia la región lateral del codo, que puede acompañarse con crujidos o limitación de la movilidad en supinación y extensión.

En la misma región del capitellum puede darse otra patología denominada osteocondritis disecante, que es una patología con etiología desconocida, y que afecta al cartílago y al hueso subyacente, generando necrosis y posterior fragmentación. Aunque no es frecuente, suele ocurrir en atletas en desarrollo (12-15 años) que reciben sobre-repetición y traumatismos repetitivos. Se caracteriza con un comienzo de dolor lateral de codo, que posteriormente muestra rigidez, inflamación y bloqueo articular (Kotnis et al., 2012).

En relación con estas patologías existe otra estructura que suele relacionarse con el dolor lateral de codo, que es la plica sinovial. Parece que esta estructura es un remanente del desarrollo embriológico relacionada con la membrana articular sinovial. Existen ciertos factores como traumatismos, procesos inflamatorios articulares, o ejecución de movimientos repetitivos de flexo-extensión del codo que pueden generar una inflamación y engrosamiento de dicha estructura, lo que puede generar un proceso doloroso (Awaya et al., 2001). Así, la alteración de esta estructura se conoce como síndrome de la plica posterolateral, y parece que puede estar acompañada de defectos a nivel condral y sinovitis local de la articulación radiocapitelar (Kotnis et al., 2012). Esta afectación puede

caracterizarse por dolor lateral de codo, y que probablemente sea una entidad infradiagnosticada, lo que podría considerarse como una de las causas de las altas tasas de fallo en el manejo conservador del dolor lateral de codo. Kim et al. (2006) mostraron que el pinzamiento de esta plica sinovial hipertrófica es una causa de dolor a tener en cuenta en jugadores de golf y atletas de lanzamiento, y su desbridación quirúrgica dio lugar a excelentes resultados en el 92% de los deportistas intervenidos. Igualmente, Husarik et al. (2010) mostraron que, en sujetos asintomáticos, la plica tenía una medida de 3 mm, por lo que sugerían que la presencia de esta estructura en un estado inflamado o engrosado, ocupando mayor espacio, podía generar la sintomatología del paciente.

Por último, otra alteración que puede generar dolor lateral de codo es la denominada “inestabilidad rotatoria posterolateral”, que es una alteración biomecánica tridimensional del codo caracterizada por una subluxación del cubito junto a un desplazamiento en valgo de la tróclea humeral, normalmente por disfunción por rotura del complejo ligamentoso lateral. Su origen suele ser traumático, normalmente por caída con apoyo de la mano-brazo, aunque algunos autores señalan que la presencia de un varo de codo o las secuelas de inyecciones de corticoides para el tratamiento de la epicondilalgia también puede generarla (Anakwenze et al., 2014). Aun así, suele ser frecuente que los pacientes que la sufren tengan una historia de luxación de la articulación humero-cubital, traumatismos, etc. La inestabilidad crónica puede resultar de procesos de curación inadecuados que llevan a una mala regeneración de las estructuras ligamentosas encargadas de estabilizar el codo.

1.10. ALTERACIÓN DEL PROCESAMIENTO DEL DOLOR

El curso clínico de la epicondialgia es en ocasiones complejo y su evolución es muy variable pudiendo llegar a tener una evolución muy larga, como se ha mostrado previamente. En los últimos años diversas investigaciones han mostrado la influencia de las alteraciones del procesamiento nociceptivo en sujetos con epicondialgia, por lo que se deben considerar estas alteraciones como factores importantes en la presentación clínica del paciente y en su pronóstico (Burns et al., 2016; Coombes et al., 2009; Fernández-Carnero et al., 2009).

El estudio del dolor ha evolucionado mucho en los últimos años, cambiando el paradigma de una visión más biomédica del dolor y la patología, hacia un paradigma basado en la neurociencia, que trate de explicar los problemas que existen alrededor del paciente con dolor crónico (Nijs et al., 2021). En este sentido, se han comenzado a desarrollar nuevos términos para distinguir entre los procesos de dolor, como el dolor nociplástico (Fitzcharles et al., 2021), cuyo mecanismo es diferente al que ocurre en el dolor nociceptivo, así como en el dolor neuropático. Así, se describieron tres fenotipos de dolor: el dolor nociceptivo, el neuropático y el nociplástico (Kosek et al., 2016), que se pasan a describir a continuación:

1. Dolor nociceptivo. Se considera nocicepción como la respuesta neuronal ante un estímulo intenso debido a la activación de los receptores de alto umbral conocidos como nociceptores (Hoegh, 2022b, p. 1). El dolor nociceptivo resultaría de la actividad fisiológica en las vías neuronales, secundaria a estímulos reales o que podrían dañar de forma potencial un tejido (Cohen et al., 2021). Como indican Cohen et al. (2021), el dolor nociceptivo es la forma más común de dolor crónico, incluyendo diversas dolencias como la artritis o la mayoría de problemas de dolor de columna vertebral.

2. Dolor neuropático: se define como el dolor que se genera por una enfermedad o lesión que afecta al sistema nervioso somatosensorial, y se puede clasificar, en función del tipo de lesión, en central y periférico (Scholz et al., 2019). Cuando el dolor neuropático es crónico se pueden dar igualmente procesos maladaptativos a nivel periférico y central que influyen de manera negativa en la presentación clínica del paciente (Cohen & Mao, 2014).

3. Dolor nociplástico: la International Association for the Study of Pain (IASP en adelante) lo define como “un dolor que surge de la nocicepción alterada, aunque no exista evidencia clara de daño tisular real o potencial que pueda causar la activación de los nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor”. Este dolor tiene gran relación con mecanismos de sensibilización central y, como señalan Fitzcharles et al. (2021), esto podría darse de forma aislada, como en la fibromialgia, o en combinación con otros procesos nociceptivos o neuropáticos, como en aquellos dolores musculoesqueléticos como el dolor lumbar crónico. Otros ejemplos de procesos dolorosos en los que predominan las características nociplásticas del dolor podría ser las disfunciones asociadas al dolor cervical idiopático crónico (Franco et al., 2021).

No obstante, en algunas condiciones de dolor se propone la presencia de fenotipos de dolor mixto, en el que se pueden combinar dos, como por ejemplo dolor nociceptivo y neuropático (Kosek et al., 2021). Este es uno de los problemas del abordaje del paciente del dolor musculoesquelético en general, y del paciente con epicondilalgia en particular, ya que en muchas ocasiones los procesos dolorosos son complejos y difíciles de identificar en cuanto a los mecanismos subyacentes. A medida que va aumentando la comprensión que existe acerca de la fisiopatología de la epicondilalgia crónica se puede ver la dificultad del diagnóstico y manejo de esta patología. Esto es debido a la

complejidad de la presentación clínica de esta entidad, en la que puede existir una interrelación de los cambios estructurales e histológicos del tendón, las disfunciones en el control motor que se observan, y las posibles alteraciones del procesamiento del dolor (Coombes et al., 2009). Estas alteraciones del procesamiento nociceptivo suelen manifestarse mediante respuestas anómalas o exageradas ante estímulos mecánicos, térmicos, etc., así como por la presencia en ocasiones de síntomas asociados a alteraciones de la excitabilidad del sistema nervioso, como la fatiga o las alteraciones del sueño (Nijs et al., 2021).

1.10.1. Nocicepción. Dolor nociceptivo.

La nocicepción es un proceso fisiológico del sistema nervioso para detectar estímulos nocivos, por lo que se considera un mecanismo sensorial que permite detectar estímulos potencialmente dañinos. Así, este mecanismo se considera esencial para la supervivencia (Tracey, 2017). El sistema nervioso detecta estímulos nocivos que suelen ser de alta intensidad, ya que son percibidos por los receptores de alto umbral, como los nociceptores. En ese momento se da una transducción de ese estímulo para convertirlo en señal nerviosa, un potencial de acción, que se transmitirá como una señal nociceptiva. Esta señal llegará hasta el asta dorsal de la médula espinal, donde los canales de iones controlados por voltaje permitirán la entrada de calcio (Ca^{++}) y activará la liberación de neurotransmisores y otras moléculas en la hendidura sináptica (Reichling & Levine, 1999). Estos neurotransmisores llegarán a la neurona postsináptica donde se genera otra señal nerviosa, otro potencial de acción, que llevará la información hacia el tálamo por el tracto espinotalámico lateral. Este proceso simplificado está influenciado por otras estructuras y sustancias, como por ejemplo las células gliales (Hoegh, 2022b).

Graven-Nielsen & Mense (2001) definían los nociceptores que se encuentran en las estructuras musculares como terminaciones nerviosas libres cuyas aferencias se transmiten a través de fibras aferentes de grupo III, también conocidas como fibras A δ (mielinizada fina) y IV, que corresponden a fibras C cutáneas (no mielinizadas). Estos nociceptores tienen receptores que pueden ser estimulados por sustancias algógenas, como la bradiquinina, la serotonina o las prostaglandinas E2. Diferentes estímulos pueden generar nocicepción en humanos, como pueden ser ciertos estímulos mecánicos fuertes, la isquemia, los estímulos eléctricos u otras sustancias pro-nociceptivas. Tanto en estas terminaciones libres de la estructura muscular, como en la sinapsis en el asta posterior de la médula, están presentes ciertas sustancias que serán muy importantes en la nocicepción y en la sensibilización del sistema nociceptivo, junto con algunas células inmunes como la sustancia P, el CGRP, o la somatostatina (Graven-Nielsen & Mense, 2001). Se ha visto igualmente que las citoquinas, como la IL-6 y el TNF- α son sustancias proinflamatorias que también participan en la estimulación y sensibilización de las fibras C durante el proceso nociceptivo. Cuando se estimulan estos nociceptores, que transmiten la señal nociceptiva a través de estas fibras A δ y C, se dirigen hacia las neuronas de segundo orden (postsinápticas) que se localizan en la médula espinal, en el asta posterior, específicamente en la lámina I, II, IV y V (Mense & Craig, 1988). Desde ahí estas neuronas se dirigen por el tracto espinotalámico contralateral hacia el tálamo, aunque también dirigirá información hacia el tronco encefálico, sobre todo hacia los núcleos parabraquiales del puente troncoencefálico o Puente de Varolio, así como hacia la sustancia gris periacueductal. en el tálamo se fusionan dichas señales con otras informaciones de origen sensorial (vista, gusto, etc.) para ser transmitidas hacia la corteza somatosensorial, donde se procesa la información dolorosa en centros superiores (Hoegh, 2023).

1.10.2. Cambios del procesamiento del dolor a nivel periférico.

En muchos de los procesos lesionales, el daño tisular lleva al desarrollo de un proceso inflamatorio, que llevará a un proceso de sensibilización de las estructuras de este sistema nociceptivo periférico. La IASP define sensibilización como “una mayor capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas a sus inputs normales, y/o el reclutamiento de una respuesta ante inputs normalmente por debajo del umbral” (Hoegh, 2022a).

Se puede considerar la sensibilización periférica como un mecanismo básico en la hiperalgesia primaria. Como explican Zahn & Brennan (1999), al testar una zona lesionada y por otro lado otra zona no lesionada, pueden distinguirse dos procesos: una hiperalgesia primaria que se da cuando los estímulos son aplicados dentro del lugar de la lesión, mientras que la hiperalgesia secundaria está presente incluso dando los estímulos fuera de la zona de lesión. Por tanto, parece que la evidencia muestra que la hiperalgesia primaria se da por una capacidad de respuesta aumentada de los nociceptores (sensibilización periférica), mientras que la hiperalgesia secundaria se produce por una serie de respuestas aumentadas de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal ante un estímulo periférico (sensibilización central).

En la mayoría de los casos de dolor musculoesquelético agudo, durante la lesión tisular (ya sea en un tendón, músculo, ligamento, etc.) se liberan numerosos mediadores proinflamatorios (bradiquinina, histamina, serotonina, Adenosin Trifosfato (ATP), óxido nítrico, etc.). Se produce también la activación de la vía del ácido araquidónico que llevará a la generación de más sustancias proinflamatorias como prostaglandinas, o mediadores de la respuesta inflamatoria como los leucotrienos y tromboxanos, como ocurre en el dolor de hombro (Dean et al., 2013). También se liberan sustancias como citoquinas y neurotrofinas como el factor de crecimiento nervioso, así como otras sustancias como el

glutamato, para participar en la estimulación de la respuesta inflamatoria (Millar et al., 2021).

La sensibilización periférica se da cuando estas sustancias algógenas, citoquinas y factores neurotróficos, son liberados y se dirigen a los receptores en la superficie de las neuronas. Estas sustancias algógenas activan así los sistemas como el sistema de segundo mensajero, que conectará el interior de la neurona aferente con el medio extracelular (Hoegh, 2022a, p. 3). Este proceso de sensibilización periférica genera una serie de interacciones entre las neuronas y otras células como los mastocitos, células endoteliales, células inmunes y sustancias de desecho generadas durante la lesión tisular (Chiu et al., 2012). De esta forma, los nociceptores responderán a las señales químicas de otras células generando cascadas de señalización que llevan a ciertos procesos como la fosforilación o facilitación, responsables de ese aumento de la capacidad de respuesta de la neurona aferente (Hoegh, 2022a). Este proceso aumentará esa capacidad de respuesta de las neuronas aferentes citada previamente, aumentando la respuesta de los nociceptores ante estímulos normales o por debajo del umbral que en otro momento no generarían respuesta nociceptiva.

En 1999 ya se mostró la presencia, en el origen del extensor radial corto del carpo, de inervación sensorial y simpática distribuida de forma heterogénea, lo que hacía que estos autores exploraran la hipótesis de que esta alteración se relacionaba con una alteración o desequilibrio en las inervaciones vasodilatadoras y vasoconstrictoras de la red vascular de esta región (Ljung et al., 1999). En el caso de la tendinopatía lateral de codo, Ljung et al. (1999) sugerían la importancia de los efectos mediados por el sistema nervioso como sistema eferente en la fisiopatología de esta dolencia. Así, podría existir un componente neurogénico en la fisiopatología de la tendinopatía lateral de codo, como

uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos que se dan, dada la posible relación entre la red de fibras sensoriales y de pequeños vasos sanguíneos existente en la zona.

Posteriormente, se mostró la existencia de una inervación relacionada o influenciada por los neuropéptidos sustancia P y el CGRP en la inserción tendinosa de los pacientes con epicondilalgia, mostrando datos que relacionaban con esta posible influencia neurogénica (Ljung et al., 2004). Además, sugerían que el alto nivel de tensión mecánica soportada por el músculo extensor radial corto del carpo podría afectar la inervación sensorial de la zona del epicóndilo. Dicho estrés mecánico podría, no sólo activar la transmisión de información nociceptiva, sino que podría estimular por vía nerviosa la liberación de sustancia P y CGRP. Dicho proceso eferente activado por nervios sensoriales podría generar vasodilatación y extravasación de plasma, uno de los procesos generados en la inflamación neurogénica. Esta inflamación neurogénica es parte de la respuesta inflamatoria que puede ocurrir en el tejido nervioso, que tiene esa función dual de transmisión aferente de la información nociceptiva, pero también de la señalización eferente mediante procesos como la vasodilatación, que suelen ser transmitidos por los neuropéptidos citados (sustancia P y CGRP). Además, esta inflamación neurogénica es responsable en parte de la respuesta inflamatoria, que es activada por vía del reflejo axónico antidrómico en las fibras C peptidérgicas (Hoegh, 2022a). Esta vasodilatación podría aumentar la concentración de sustancias sensibilizantes, como la bradiquinina, serotonina o histamina, que pueden provocar una mayor sensibilización de los nociceptores (Mense et al., 2003). La inflamación neurogénica tiene una función muy importante en el proceso de curación tisular y para el proceso inflamatorio fisiológico. Este proceso se da en diversas patologías reumáticas, dermatológicas, en alergias o en patologías intestinales (Pinho-Ribeiro et al., 2017), pero

también parece jugar un papel importante en algunos procesos de dolor crónico (Hoegh, 2022a).

En el ámbito de la patología tendinosa, Dean et al. (2013) mostraron clara evidencia de los cambios en el fenotipo neuronal periférico en personas con dolor tendinoso. Además, señalaban una sobreregulación o regulación al alza del sistema excitatorio glutaminérgico, así como un aumento de la expresión de neuropéptidos sensoriales (CGRP, sustancia P, etc.). Igualmente mostraban cambios a nivel molecular y celular que encuentran diversos autores en la morfología de los tenocitos, de nervios, así como de estructuras vasculares. Esto podría explicar la complejidad de muchos pacientes con tendinopatía, ya que la presencia de dolor en estos pacientes no tiene por qué requerir solamente cambios estructurales en el tendón, sino que podría influir también en ciertas alteraciones funcionales y estructurales del sistema nervioso, generadas por esta sensibilización nociceptiva y que afectará si se mantiene en el tiempo a las vías de señalización del dolor hacia y desde centros superiores del dolor (Bisset et al., 2018). Esta sensibilización periférica va a llevar a un posible aumento de disparos de los potenciales de acción, lo que puede llevar con el tiempo a un aumento exponencial y una concentración excesiva de información nociceptiva, dando lugar así a mecanismos de hiperalgesia secundaria en el que habrá gran influencia del sistema nervioso central (Hoegh, 2022a).

En las últimas décadas se ha estudiado ampliamente las características somatosensoriales del paciente con epicondilalgia, mostrando por ejemplo que este tipo de pacientes tenían una disminución de los umbrales de dolor a la presión en la zona del epicóndilo (Ruiz-Ruiz et al., 2011; Wright et al., 1992) como manifestación de la sensibilización periférica. De hecho, la hiperalgesia primaria se manifiesta en una reducción del umbral de dolor a la presión en el epicóndilo (Pienimäki et al., 2002).

Hay más controversia en cuanto a los hallazgos en los umbrales térmicos (Sran et al., 2001). Por tanto, parece que la epicondilalgia se caracteriza por una hiperalgesia mecánica pero no parece tan claro en relación a la hiperalgesia térmica, en relación a una alteración del sistema nociceptivo (Smith & Wright, 1993). Aun así, parece necesario realizar más investigaciones con mayor tamaño muestral, ya que otros autores sí encontraron reducción de los umbrales de dolor al frío (Fernández-Carnero et al., 2009).

Algunos autores han mostrado que pacientes con niveles “severos” de dolor y discapacidad podrían distinguirse por su hipersensibilidad a estímulos térmicos, mostrando especialmente una hipersensibilidad bilateral al estímulo frío (Coombes et al., 2012). Así, estos hallazgos podrían mostrar la implicación del sistema nervioso, tanto periférico como central, así como del sistema nervioso simpático, explicando estas alteraciones en este grupo de pacientes con una presentación clínica severa.

1.10.3. Cambios del procesamiento del dolor a nivel central.

El dolor crónico tiene una gran influencia en el sistema nervioso central, aunque hoy en día no se conocen de forma completa todos los procesos involucrados. Uno de los hallazgos más importantes y estudiados en los últimos años es la sensibilización central. La IASP la define como “una capacidad de respuesta aumentada de las neuronas nociceptivas en el sistema nervioso central (SNC) ante inputs normales o por debajo del umbral (Costigan et al., 2009).

La sensibilización central se considera un estado de hiperexcitabilidad del SNC, en el que se dan cambios funcionales y estructurales del mismo. Así, las neuronas aferentes primarias, que tienen diferentes campos receptivos, convergen en la médula espinal. En ese punto estas neuronas hacen sinapsis con neuronas de segundo orden. Las

neuronas de segundo orden se denominan neuronas de amplio rango dinámico y neuronas nociceptivas específicas. Cuando las neuronas aferentes primarias hacen sinapsis con las de segundo orden, y son estimuladas de forma repetida, la eficacia sináptica aumenta, expandiendo los campos receptivos (Ji et al., 2003). Este proceso se conoce como plasticidad homosináptica. Esto, como muestra Hoegh (2023), podría explicar el proceso por el cual un estímulo aplicado en una zona no lesionada puede generar hiperalgesia secundaria.

Al producirse la sensibilización central, se aumentan los campos receptivos medulares incluso a niveles o segmentos que no reciben aferencias o inputs dolorosos (Hoheisel et al., 1993). Este proceso lleva también a la alteración de las fibras A β , que normalmente son fibras de bajo umbral que detectan estímulos como el tacto, incluso haciendo que generen dolor ante ese tipo de estímulos, generando alodinia: la presencia de dolor ante estímulos no dolorosos (Jensen & Finnerup, 2014).

Este proceso puede darse en el supuesto de un mantenimiento de la sensibilización de las estructuras periféricas nociceptivas (sensibilización periférica), generando sensibilización heterosináptica en el que se daría, a través de estas fibras A β , una despolarización de las neuronas de segundo orden en la médula espinal con un estímulo de bajo umbral que, en condiciones normales, no debería generar dicha despolarización. Así, Woolf & Thompson (1991) ya observaron que la activación de estas fibras puede potenciar la transmisión de impulsos nociceptivos hacia el SNC. El mantenimiento a largo plazo de inputs nociceptivos se ha visto que genera cambios neuroplásticos en el SNC (Fernández de las Peñas et al., 2020).

Se ha mostrado en investigaciones previas que el dolor lateral de codo, así como otras tendinopatías, muestran un procesamiento nociceptivo alterado, así como la posibilidad de encontrar un proceso de sensibilización (Rio et al., 2014). Así, en relación

a la patología tendinosa en general, una revisión sistemática los autores mostraron asociación entre el dolor persistente en pacientes con tendinopatías y la sensibilización del SNC, mostrando que estos pacientes presentaban test sensoriales alterados, sobre todo en la evaluación de los umbrales de dolor a la presión, que era la prueba realizada con mayor frecuencia (Plinsinga et al., 2015). En este sentido, es importante señalar que la gran mayoría de artículos revisados en esta investigación son en pacientes con tendinopatías de extremidad superior, por lo que la inferencia de estos datos a pacientes con tendinopatía en extremidad inferior debe ser tomada con precaución. Rio et al. (2021) publicaron un meta-análisis en el que mostraban que el procesamiento sensorial entre los pacientes con tendinopatía de la extremidad superior es diferente a los que padecen tendinopatías de la extremidad inferior. En las tendinopatías de la extremidad superior se encontraron signos relacionados con hiperalgesia primaria y secundaria, mientras que en las tendinopatías de la extremidad inferior no se encontraron dichos signos. Igualmente, en tendinopatías crónicas de miembro inferior se ha visto que un porcentaje considerable de pacientes presentan síntomas asociados a una sensibilización central, evaluados mediante cuestionarios (CSI, Central Sensitisation Inventory) (Wheeler, 2019).

Además de alteraciones en test cuantitativos sensoriales, han encontrado en pacientes con epicondilalgia otras características de la sensibilización, como el aumento de la facilitación del dolor a nivel local (Bisset et al., 2018) así como un alteración de los sistemas moduladores descendentes del dolor (Lim et al., 2017). Este hallazgo además se ha relacionado con la presencia de hiperexcitabilidad a nivel de la médula espinal en pacientes con epicondilalgia crónica (Lim et al., 2012). Así, estos autores investigaron el nivel de excitabilidad de la médula espinal, evaluando el umbral del reflejo de flexión nociceptivo en pacientes con epicondilalgia crónica, tuvieran o no un test neurodinámico positivo. Este reflejo es, básicamente, un reflejo medular polisináptico de retirada que se

genera por la activación de las fibras aferentes nociceptivas A-delta (A- δ) (Rhudy & France, 2007), y es ampliamente utilizado en investigación del dolor crónico. De este modo, Lim et al. (2012) vieron que en pacientes con epicondilalgia, este umbral estaba alterado, al compararlo con el grupo control. Esto sugiere que existe sensibilidad aumentada a nivel sensorial, relacionada con una hiperexcitabilidad a nivel del SNC (médula espinal). Estas alteraciones encontradas en pacientes con epicondilalgia de larga evolución sugieren la existencia de un proceso de sensibilización central, la cual puede deberse, como hemos visto, a un aumento de la capacidad de respuesta de los mecanismos nociceptivos o a una disminución de los mecanismos inhibitorios descendentes del dolor (Meyer et al., 2006).

Igualmente, en relación con la hiperalgesia secundaria, se ha visto que la hiperalgesia mecánica es generalizada en los pacientes con epicondilalgia, manifestándose en umbrales reducidos en otros puntos lejanos del cuerpo (Fernández Carnero et al., 2009). Existen en la literatura reciente algunos meta-análisis que observaron en pacientes con epicondilalgia esta hiperalgesia en el área del codo afecto así como en áreas relacionadas como la columna cervical (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021; Previtali et al., 2022; Rio et al., 2021) ,lo que podría sugerir la presencia de sensibilización espinal/segmentaria. Por otro lado, la presencia de sensibilización generalizada, caracterizada por la presencia de hiperalgesia en áreas lejanas al codo (normalmente evaluándolo en el músculo tibial anterior), no ha podido ser confirmada por la heterogeneidad en los resultados de las investigaciones, mostrando en estos meta-análisis unos datos con amplios intervalos de confianza (Previtali et al., 2022). En este sentido, se ha sugerido que no todos los pacientes con epicondilalgia exhiben dicha hiperalgesia generalizada y por tanto sensibilización central, resaltando la importancia de

clasificar a los pacientes en subgrupos, según las características de su presentación clínica (Jespersen et al., 2013).

Además de alteraciones en la respuesta ante estímulos mecánicos o térmicos, existen otros cambios neuroplásticos que se producen en el SNC del paciente con epicondilalgia. Así, Schabrun et al. (2015) estudiaron las diferencias en cuanto a la representación cortical de los músculos extensores de la muñeca y su excitabilidad en pacientes con epicondilalgia y sujetos sanos, encontrando una representación cortical motora más excitable en el músculo extensor radial corto del carpo y en el extensor de los dedos, así como una menor distancia entre el centro de gravedad de las representaciones corticales de ambos músculos en sujetos con epicondilalgia. Estos autores sugieren que la reorganización cortical podría asociarse con la persistencia o recurrencia del dolor, convirtiéndose en un mecanismo mal-adaptativo. Posteriormente, Schabrun et al. (2016), mediante modelos de dolor experimental, también observaron que en personas con ese dolor experimental muscular mantenido en el tiempo (de 0 a 14 días), la organización y la función de la corteza motora primaria (M1) estaban alteradas. Estos autores mostraron cómo este proceso ocurre a lo largo de los primeros 14 días de estimulación dolorosa. Así, mostraban que al mantener el dolor durante ese tiempo, se altera la organización cortical, encontrando un mayor volumen del mapa cortical y mayor número de picos del mapa, así como de una función alterada de las redes intra-corticales: la inhibición intracortical reducida y aumento de la facilitación intracortical. Además, muestran cómo se puede producir la estimulación del hemisferio contralateral “no afecto” desde el hemisferio “afecto”, en un proceso denominado “inhibición interhemisférica” que ocurría en el día 4 tras la inyección de la sustancia nociceptiva, lo que los autores relacionan con la reducción de los umbrales de dolor a la presión en el lado contralateral, concretamente en el músculo extensor radial corto del carpo.

Burns et al. (2016) mostraron también la reducción de la actividad intracortical en personas con epicondilalgia crónica, mostrando que la inhibición intracortical ya citada podría estar mediada por los receptores GABAA y GABAB, al igual que la facilitación intracortical alterada, mediada por receptores NMDA. Dicha actividad alterada de las redes intracorticales podría contribuir a la alteración de la organización de la corteza motora (M1) en pacientes con epicondilalgia, lo que podría ser un objetivo de tratamiento potencial en el futuro. Alhassani et al. (2023) mostraron recientemente que no parece haber esta inhibición interhemisférica alterada en los pacientes con epicondilalgia crónica, ya que no encontraron diferencias en la excitabilidad cortico-motora evaluada en la corteza motora primaria (M1) entre el lado afecto y el no afecto, por lo que los autores muestran cierto desconocimiento por el cual se producen las alteraciones sensoriomotoras bilaterales que se dan en muchos pacientes con epicondilalgia crónica. El relativamente bajo tamaño muestral del estudio así como la ausencia de disfunción sensoriomotora bilateral y la baja severidad del dolor de los pacientes incluidos en el estudio que podrían explicar estos resultados.

Dentro de esta alteración del procesamiento nociceptivo, debemos hablar del dolor nociplástico y sus características. Este término parece haberse generado como respuesta a la exclusión, en la definición de dolor neuropático, del concepto de “disfunción” del sistema nervioso somatosensorial, para incluir solamente la lesión o enfermedad del mismo (Kosek et al., 2016). Por ello los pacientes con alteración de la nocicepción sin pruebas reales de un daño tisular han comenzado a ser categorizados bajo este descriptor. En este tipo de pacientes puede generarse el dolor de forma no explicable, y además la respuesta dolorosa (el dolor sufrido por el paciente) no parece tener relación con la lesión o patología subyacente. Así, el dolor nociplástico puede estar presente en ciertas entidades de dolor que se caracterizan por una clara alteración del procesamiento nociceptivo,

hipersensibilidad generalizada y la alteración de los procesos de inhibición descendente del dolor, manifestaciones relacionadas con la sensibilización central (Franco et al., 2021). Esta es una de las razones por las que se reconoce que la sensibilización central es el mecanismo principal en este tipo de dolor (Nijs et al., 2021). En este sentido, hay autores que exponen que la presencia de condiciones de dolor nociceptivo, como ocurre frecuentemente con el dolor miofascial generado por PGM, pueden estar presentes en pacientes con dolor de tipo neuropático o nociplástico (Fernández de las Peñas et al., 2023). Aun así, dolencias musculoesqueléticas pueden tener características de dolor específicas, pero en muchos casos los pacientes tendrán un dolor cuyo origen sea mixto, como han visto que ocurre en artrosis de cadera (Miyamoto et al., 2022). Por tanto, como señalan Lucado et al. (2022) en una Guía de Práctica Clínica publicada sobre el manejo del dolor lateral de codo, es importante considerar la patología tisular subyacente siempre dentro del contexto de los complejos procesos relacionados con la neuromodulación del dolor, tanto a nivel periférico como central en la epicondilitis.

1.10.4. Alteraciones en el sistema nervioso simpático.

En la actualidad se sabe que existe una gran influencia del sistema nervioso autónomo o simpático en el procesamiento del dolor y su cronificación. Este sistema está relacionado con estructuras del SNC, como la sustancia gris periacueductal, la región ventro-lateral de la medula, los núcleos parabraquiales o el hipotálamo, y tienen una función importante en relación con el sistema nervioso autónomo a nivel central (Schiller, 2003). A través de estas estructuras se procesan ciertas actividades, como por ejemplo la regulación de la temperatura de la piel o la sudoración. Otros autores han mostrado la función clave del sistema nervioso autónomo en los sistemas inhibitorios descendentes del dolor (Behbehani, 1995).

Es importante tener en cuenta el sistema nervioso simpático en pacientes con tendinopatías, ya que se ha visto que podría haber un aumento de la actividad de este sistema en pacientes con dolor de origen tendinoso, específicamente en las fibras simpáticas en el paratenon (capa superficial que rodea el tendón) aunque no en las fibras intratendinosas (Jewson et al., 2015). Incluso se podría asociar la actividad simpática con la duración del dolor en casos específicos de tendinopatía aquilea (Jewson et al., 2017).

En el caso específico de la epicondilalgia, Thomas et al. (1992) mostraron que existían alteraciones del sistema nervioso simpático en estos pacientes, ya que encontraban diferencias significativas en cuanto a la temperatura superficial al comparar el codo afecto con el contralateral. Smith et al. (1994) evaluaron la microvascularización de la piel para ver los cambios en la velocidad del flujo sanguíneo en pacientes con epicondilalgia con el objetivo de valorar la respuesta vasomotora simpática de estos pacientes, y encontraron una diferencia significativa de dicha función entre el lado afecto y el contralateral, sugiriendo la alteración del funcionamiento del sistema nervioso simpático y su posible asociación con la patogénesis de la epicondilalgia. Estos hallazgos podrían relacionarse igualmente con los hallazgos más recientes en los que se han visto alteraciones de los umbrales térmicos en estos pacientes, sobre todo del frío, lo que puede llevar a pensar en la influencia de este sistema en las alteraciones del procesamiento del dolor (Coombes et al., 2012, 2015a). Es por ello, que además de una alteración del sistema nociceptivo se debe integrar la alteración el sistema nervioso simpático en la etiopatogenia de la epicondilalgia.

2. Objetivos

El **objetivo general** de la presente investigación es la caracterización del dolor en pacientes con epicondilalgia. Con ese objetivo se han planteado tres estudios de investigación con objetivos diferentes que se detallan a continuación.

Objetivos del estudio 1

Objetivo principal: evaluar las características del dolor en pacientes con epicondilalgia.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la asociación entre síntomas asociados con la sensibilización central y síntomas relacionados con dolor neuropático en pacientes con epicondilalgia.
- Evaluar la asociación entre la hiperalgesia mecánica (mediante los umbrales de dolor a la presión) y los síntomas asociados a la sensibilización central y síntomas relacionados con dolor neuropático en pacientes con epicondilalgia.
- Evaluar la asociación entre el dolor y la discapacidad asociada con síntomas relacionados con la sensibilización central y síntomas relacionados con dolor neuropático en pacientes con epicondilalgia.

Objetivos del estudio 2

Objetivo principal: evaluar la presencia de hiperalgesia mecánica e inflamación en el nervio radial en pacientes con epicondilalgia.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la presencia de sensibilidad mecánica, mediante la evaluación de los umbrales de dolor a la presión, sobre el nervio radial en pacientes con epicondilalgia.
- Evaluar la presencia de cambios morfológicos en el nervio radial, mediante el uso de la ecografía, en pacientes con epicondilalgia.
- Evaluar la asociación entre la sensibilidad mecánica y los cambios morfológicos mediante ecografía en el nervio radial en pacientes con epicondilalgia.

Objetivos del estudio 3

Objetivo principal: evaluar la presencia de hiperalgesia mecánica y cambios morfológicos en el tendón y la musculatura extensora del codo en pacientes con epicondilalgia.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la sensibilidad mecánica generalizada, mediante la evaluación de los umbrales de dolor a la presión en zonas locales y distales, en pacientes con epicondilalgia.
- Evaluar la presencia de cambios morfológicos en el tendón y la musculatura extensora del codo, mediante el uso de la ecografía, en pacientes con epicondilalgia.

- Evaluar la asociación entre la sensibilidad mecánica y los cambios morfológicos mediante ecografía en el tendón y la musculatura extensora en pacientes con epicondilalgia.

3. Hipótesis

Hipótesis del estudio 1

Hipótesis 1: existe asociación entre síntomas asociados con la sensibilización central y síntomas relacionados a dolor neuropático en pacientes con epicondilalgia.

Hipótesis 2: la hiperalgesia mecánica se asociada a síntomas asociados con la sensibilización central y síntomas relacionados con dolor neuropático en pacientes con epicondilalgia.

Hipótesis 3: existe asociación entre el dolor y la discapacidad con la presencia de síntomas relacionados a la sensibilización central y síntomas relacionados con dolor neuropático en pacientes con epicondilalgia.

Hipótesis del estudio 2

Hipótesis 1: los pacientes con epicondilalgia muestran hiperalgesia mecánica en el nervio radial en comparación con sujetos sanos.

Hipótesis 2: los pacientes con epicondilalgia muestran inflamación del nervio radial, un incremento del área de sección transversal, comparado con sujetos sanos.

Hipótesis 3: no existe asociación entre la presencia de hiperalgesia mecánica y el incremento del área de sección transversal en el nervio radial en pacientes con epicondilalgia

Hipótesis del estudio 3

Hipótesis 1: los pacientes con epicondilalgia muestran hiperalgesia mecánica de forma generalizada, tanto en zonas sintomáticas como no sintomáticas, comparado con sujetos sanos.

Hipótesis 2: los pacientes con epicondilalgia muestran alteraciones morfológicas en el tendón del extensor común y en la musculatura en comparación con sujetos sanos.

Hipótesis 3: no existe asociación entre la presencia de hiperalgesia mecánica generalizada, como signo de sensibilización central, y los cambios morfológicos en el tendón o musculatura del antebrazo en pacientes con epicondilalgia

4. Material, Métodos y Resultados

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

La presente tesis doctoral empleó una metodología observacional y transversal dividida en tres artículos: un artículo que incluye una cohorte de pacientes con epicondilalgia (estudio 1), y dos artículos en los que se compararon pacientes con epicondilalgia frente a sujetos sanos en un diseño de casos y controles (estudios 2 y 3). Todos los estudios siguieron las directrices de la iniciativa STROBE para estudios observacionales (“Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology”) (Von Elm et al., 2008). El muestreo y la realización de los estudios fue llevada a cabo entre abril y diciembre de 2022.

La inclusión de pacientes al estudio se realizó mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, en pacientes que cumplieren los siguientes **criterios de inclusión**: 1, edad comprendida entre 18 y 65 años; 2, epicondilalgia unilateral según criterios clínicos (Haker, 1993); y 3, dolor de una duración mínima de 3 meses. Los sujetos sanos incluidos en los estudios 2 y 3, debían cumplir los siguientes **criterios**: 1, edad entre 18 y 65 años; 2, sujetos que no presentaban ninguna patología ni cuadro de dolor crónico.

Los procedimientos que se desarrollaron durante el presente estudio han seguido las normas éticas para la investigación médica en seres humanos, establecidas en la Declaración de Helsinki, cuya última revisión ha sido en la 64ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (World Medical Association) en 2013 en Fortaleza, Brasil («World Medical Association Declaration of Helsinki», 2013). El proyecto se llevó a cabo tras la aprobación de éste por parte del Comité de Ética de la Universidad Rey Juan Carlos, con número de registro interno 2502202205722. Todos los participantes firmaron el consentimiento escrito antes de su inclusión en el estudio (**Anexo**).

En este apartado se resume brevemente la metodología utilizada para cada estudio, que puede observarse de forma más detallada en los artículos publicados.

Para el estudio 1 se incluyó la utilización de cuestionarios rellenos por el propio paciente sobre características del dolor, tanto para el dolor neuropático (cuestionario S-LANSS) como para la presencia de síntomas asociados a la sensibilización (cuestionario CSI), así como la evaluación de los umbrales de dolor a la presión en una cohorte de sujetos con epicondilalgia.

Para los estudios 2 y 3 se utilizó un diseño observacional transversal de casos y controles en el que se compararon a pacientes con epicondilalgia con sujetos sanos en las siguientes evaluaciones: 1, sensibilidad mecánica y características estructurales a nivel ecográfico del nervio radial (estudio 2); y 2, evaluación de los umbrales de sensibilidad mecánica en zonas dolorosas y distales y de las alteraciones estructurales del tendón y la musculatura extensora del codo.

A continuación, se presentan de forma más detallada las características de cada estudio a través de los artículos publicados, en el que se puede observar la metodología empleada en cada estudio y los resultados obtenidos en cada uno de ellos.

Estudio 1

Síntomas asociados a la sensibilización y síntomas neuropáticos en pacientes con tendinopatía lateral de codo unilateral: Un estudio exploratorio.

Cancela-Cilleruelo I, Rodríguez-Jiménez J, Fernández-de-las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Arias-Burúa JL. Sensitization-associated and neuropathic-associated symptoms in patients with unilateral lateral elbow tendinopathy: an exploratory study. *Physiother Theory Pract.* 2023 Oct 5:1-8.

Revista: *Physiotherapy Theory and Practice* (Physiother Theory Pract)

ISSN: 0959-3985 (Print). 1532-5040 (Web)

Factor de impacto: 2,0 (última actualización JCR: 2022)

Cuartil de la revista: Q2 (última actualización JCR: 2022)

Enlace al artículo:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09593985.2023.2264384>



CLINICAL TECHNICAL NOTE

Sensitization-associated and neuropathic-associated symptoms in patients with unilateral lateral elbow tendinopathy: an exploratory study

Ignacio Cancela-Cilleruelo PT, MSc^{a,b}, Jorge Rodríguez-Jiménez PT, PhD^b, César Fernández-de-Las-Peñas PT, PhD, DMSc^{b,c}, Lars Arendt-Nielsen PhD, MD^{c,d,e}, and José L. Arias-Buría PT, PhD^b

^aEscuela Internacional de Doctorado, Universidad Rey Juan Carlos, Móstoles, Spain; ^bDepartment of Physical Therapy, Occupational Therapy, Physical Medicine and Rehabilitation, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Spain; ^cCenter for Neuroplasticity and Pain (CNAP), SMI, Department of Health Science and Technology, School of Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark; ^dDepartment of Gastroenterology and Hepatology, Mech-Sense, Clinical Institute, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark; ^eSteno Diabetes Center North Denmark, Clinical Institute, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

ABSTRACT

Objectives: We evaluate the presence of sensitization-associated symptoms and neuropathic pain features and identify if there is an association between these symptoms and pressure pain sensitivity, pain, and related-disability in lateral elbow tendinopathy.

Methods: Thirty-seven (43% women, age: 45.5 ± 9.5 years) patients with lateral elbow tendinopathy completed: demographic (i.e. age, height, and weight); clinical (i.e. pain history, pain intensity, and Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand); and psychophysical (i.e. pressure pain thresholds at the elbow, cervical spine, hand, and leg) outcomes, and the Central Sensitization Inventory and Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs questionnaires. Step-wise multiple linear regression models were performed to identify predictors of sensitization- or neuropathic-associated symptoms.

Results: Six (16%) patients exhibited sensitization-associated symptoms (mean: 46.5, SD: 6.1), whereas 13 (35%) patients showed neuropathic-associated symptoms (mean: 13.5; SD: 1.4). Sensitization-associated symptoms were positively associated with neuropathic-associated symptoms ($r = 0.538$, $P = .001$) and negatively associated with pressure pain thresholds at the leg ($r = -0.378$, $P = .021$). Neuropathic-associated symptoms were positively associated with related-disability ($r = 0.479$, $P = .003$) and negatively associated with pressure pain threshold at the elbow ($r = -0.394$, $P = .017$). Stepwise regression analyses revealed that neuropathic-like symptoms explained 26.8% of the variance of sensitization symptoms ($r^2: 0.268$), whereas pressure pain threshold at the elbow explained an additional 6.6% to neuropathic-like symptoms ($r^2: 0.334$).

Conclusion: This explorative study identified sensitization- and neuropathic-associated symptoms in 16% and 35% of the people with lateral elbow tendinopathy. Sensitization- and neuropathic-associated symptoms were associated. Pressure pain sensitivity at the elbow (peripheral sensitization) was associated with neuropathic-associated symptoms.

ARTICLE HISTORY

Received 27 July 2023
Revised 22 September 2023
Accepted 24 September 2023

KEYWORDS

Lateral elbow tendinopathy; sensitization; neuropathic; pressure pain threshold

Introduction

Lateral elbow tendinopathy (LE) is a pain condition of the upper extremity affecting 1–3% of the general population and up to 15% of the worker population (Bot et al., 2005; Roquelaure et al., 2006). It affects people aged 35–50 years old and is associated with work-related and sport activities. Although the etiology and the local nociceptive sources of LE are not completely understood, there is evidence of altered nociceptive pain processing (Rio et al., 2014). Altered nociceptive processing is manifested by an exaggerated response against different stimuli (e.g. mechanical, thermal, and electrical) and by symptoms associated with excitability of the nervous system (e.g. fatigue, sleep problems, and aberrant pain symptoms) (Nijs et al., 2021).

Self-reported questionnaires and quantitative sensory testing are approaches most used for evaluating altered nociceptive processing (den Boer et al., 2019). Pressure pain hyperalgesia, as assessed by decreased pressure pain thresholds (PPTs), is a common finding observed across musculoskeletal chronic pain (Nijs et al., 2021). The presence of pressure pain hyperalgesia within the painful area has been generally associated with peripheral sensitization (i.e. primary hyperalgesia), whereas the presence of pressure pain hyperalgesia within pain-free areas (i.e. segmentally related or distant remote) is associated with central sensitization (i.e. secondary hyperalgesia) (Arendt-Nielsen et al., 2018). Three meta-analyses found hyperalgesia at the affected (i.e. elbow

area and segmental-related area (i.e. cervical spine) in individuals with LE related-pain (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021; Previtali et al., 2022; Rio et al., 2021). These meta-analyses found moderate to strong evidence showing pressure pain hyperalgesia (lower PPTs) in both the affected and unaffected elbows and also bilaterally in the cervical spine (C5-C6 joint) which is a segmental-related area to the elbow suggesting the presence of bilateral spinal cord sensitization in this pain population (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021; Previtali et al., 2022; Rio et al., 2021).

The results on pressure pain hyperalgesia in a remote pain-free area (i.e. tibialis anterior) as an expression of central sensitization are not conclusive since pooled data have exhibited wide confidence intervals (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021; Previtali et al., 2022; Rio et al., 2021). These wide confidence intervals could be related to the fact that maybe not all subjects with LE exhibit widespread pressure hyperalgesia and subgroups of these patients could exist.

It should be considered that most studies characterizing the function of the somatosensory system in LE use quantitative sensory testing. The Central Sensitization Inventory (CSI) is a self-reported questionnaire developed to assist in the identification of sensitization-associated symptoms in individuals with chronic pain conditions (Scerbo et al., 2018). In fact, the CSI has been used extensively in several chronic musculoskeletal pain disorders such as: neck or low back pain (Roldán-Jiménez et al., 2020); shoulder pain (Coronado and George, 2018); whiplash-associated disorders (Hendriks et al., 2020); and fibromyalgia syndrome (Valera-Calero et al., 2022). The use of self-reported questionnaires for evaluating the presence of sensitization symptoms in patients with tendinopathies is lacking. Wheeler (2019) using the CSI identified that 20%-25% of subjects with lower extremity tendinopathy reported sensitization-associated symptoms. Roh, Gong, and Baek (2019) found that pain sensitization, assessed with the Pain Sensitization Questionnaire (PSQ) during the early stages of LE, was associated with persistent related-disability one-year after conservative treatment. Thus, identification of sensitization could enhance LE treatment outcomes. Nevertheless, it is assumed that the exclusive use of CSI for inferring altered nociceptive processing is not recommended because this questionnaire has an overlap with psychological constructs but not with psychophysical outcomes, particularly pressure pain sensitivity (Nijs and Huysmans, 2022). This assumption has been confirmed by a meta-analysis reporting that the CSI showed no correlations with experimental measures of nociceptive sensitivity such as pain thresholds, temporal

summation, or conditioned pain modulation (Adams et al., 2023). No previous study has applied the CSI in LE as a proxy for sensitization-associated symptoms and their association with pain sensitivity outcomes.

The International Association for the Study of Pain (IASP) has described three phenotypes: nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain (Kosek et al., 2016). In fact, mixed-type pain phenotypes (e.g. nociceptive combined with neuropathic) have also been proposed (Kosek et al., 2021). Although painful tendinopathies are considered nociceptive conditions, the presence of a neuropathic component is possible. Self-reported questionnaires are also helpful tools for identifying patients with neuropathic pain symptoms (Attal, Bouhassira, and Baron, 2018). The Self-Report Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms (S-LANSS) is the questionnaire most commonly used for identifying the presence of neuropathic-like symptoms (Attal, Bouhassira, and Baron, 2018). Some studies have reported the presence of neuropathic-associated symptoms, by using S-LANSS, in pain conditions considered of musculoskeletal origin (e.g. knee osteoarthritis) (Moss, Benson, Will, and Wright, 2018) or rotator cuff tear (Takeuchi et al., 2023). Therefore, it is possible that some patients with LE can also exhibit neuropathic-like symptoms. Wheeler (2022), using the S-LANSS, identified that 50% of the subjects with elbow tendinopathy exhibit neuropathic-associated pain symptomatology. However, this study did not include other measurements of altered nociceptive pain processing (e.g. PPTs or CSI). The aims of this exploratory study were to evaluate the presence of sensitization-associated and neuropathic-associated symptoms and to identify their association with pressure sensitivity, pain, and related-disability in people with LE. We hypothesized that up to 20% of the patients with LE will exhibit sensitization-associated and neuropathic-associated symptoms. Our secondary hypothesis is that sensitization-associated symptomatology self-reported by the patients as assessed with the CSI will be associated with higher pressure pain sensitivity (i.e. lower PPTs).

Methods

Study design

An observational cross-sectional exploratory study following the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) guidelines was conducted (von Elm et al., 2007). This study was approved by the Institutional Ethics Committee of Universidad Rey Juan Carlos (URJC n° 1801202102321). All participants signed written informed consent.

Participants

Consecutive individuals with elbow pain attending a public physical therapy clinic in Madrid (Spain) were screened. Patients underwent a physical examination conducted by an experienced physical therapist in musculoskeletal pain and with 10 years of clinical experience to assess inclusion criteria. Individuals were included if, during physical examination, at least three of the following criteria were found: 1) pain over the lateral area of the elbow; 2) pain on palpation over the lateral epicondyle or the associated common wrist extensors tendon; 3) elbow pain with hand gripping; or 4) elbow pain with resisted static contraction or stretching of the wrist extensor muscles. Symptoms had to be present for 3 months and had to be unilateral in nature.

Exclusion criteria which were obtained from medical records included 1) bilateral elbow pain; 2) older than 65 years of age; 3) previous steroid injections on the elbow; 4) previous surgery in the neck or upper extremity; 5) multiple diagnoses in the upper extremity (i.e. cervical radiculopathy); 6) history of upper extremity or neck trauma (i.e. whiplash); or 7) comorbid medical condition (i.e. rheumatoid arthritis and fibromyalgia).

Study protocol

All patients satisfying the eligibility criteria received an explanation of the study, read the informed consent and, if agreed to participate, they signed the form. Participants who agreed to participate were scheduled for an appointment 1 week after the initial examination for collecting all outcome measures. The procedure was performed the same in all participants. First, patients completed demographic data and clinical outcomes related to pain and disability. Second, patients fulfilled the self-reported CSI and S-LANSS. Finally, pressure pain sensitivity was calculated by a second therapist who was blinded to any self-reported outcome and had 20 years of experience in musculoskeletal pain assessment.

Pain and related-disability outcomes

A 10-point Numeric Pain Rating Scale (NPRS) (0: no pain, 10: maximum pain) was used to assess the current and the worst level of elbow pain experienced in the preceding week while at rest (Jensen, Turbner, Romano, and Fisher, 1999). The Spanish version of the Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand (DASH) assessed related-disability (Hervás et al., 2006). The DASH consists of 30 questions asking about the degree of symptoms and related-disability performing

functional activity, the severity of their symptoms, and their impact on social activities and work. Each question is scored on a 5-points Likert scale providing a total score ranging from 0 to 100 points where a higher score reflects greater disability (Hudak, Amadio, and Bombardier, 1996).

Sensitization-associated symptoms

The Spanish version of the CSI was used to evaluate sensitization-associated symptoms (Cuesta-Vargas, Roldan-Jimenez, Neblett, and Gatchel, 2016). Each symptom is scored on a 5-point Likert scale providing a score ranging from 0 to 100 points where a cutoff score of 40 points suggests the presence of sensitization (Neblett et al., 2013). The CSI has shown good reliability and validity in chronic pain conditions (Cuesta-Vargas et al., 2018; Mayer et al., 2012).

Neuropathic-Associated symptoms

The Spanish version of the S-LANSS questionnaire was used to identify those individuals experiencing neuropathic-associated symptomatology (López-de-Uralde-Villanueva et al., 2018). The S-LANSS is scored from 0 to 24 points, where a cutoff score of ≥ 12 points represents the presence of neuropathic symptoms based on a sample of patients with widespread chronic pain (Bennett, Smith, Torrance, and Potter, 2005).

Pressure pain sensitivity

Pressure pain thresholds (PPTs), the minimal amount of pressure needed to change the sensation of pressure to pain, were assessed with an electronic algometer (Somedic® Algometer, Sollentuna, Sweden). Pressure was applied at a rate of approximately 30kPa/s. No protocol or guideline for evaluating PPTs currently exists. Since temporal summation pain can be elicited by mechanical stimulation at 0.16 Hz-1 Hz, in the current study, we used a resting period of 30 sec between each assessment to avoid temporal summation (Nie, Arendt-Nielsen, Andersen, and Graven-Nielsen, 2005). Thus, the mean of three trials on each point was calculated and used in the main analyses.

For evaluating widespread pressure pain sensitivity, PPTs were bilaterally (both sides) assessed over symptomatic area (i.e. lateral epicondyle, 2 cm below the elbow); two segmentally related points (i.e. cervical spine at C5-C6 joint; and hand at the first interosseous space); and one distant pain-free point (i.e. tibialis anterior muscle at the first third of the tibia) (Figure 1).

Sample size determination

Although this was an exploratory study, an adequate sample size for prediction models is based on around 10 subjects per potential predictor variable with no more than 3–4 predictors per model (Jenkins, Quintana-Ascencio, and Han, 2020). Accordingly, for three predictor variables, a minimum of 30 participants would be required.

Statistical analysis

Mean and standard deviation (SD) were presented for the data. The Kolmogorov-Smirnov was used to test whether the data follow a normal distribution. Independent student t-tests were used to evaluate side-to-side differences for PPTs. Since no side-to-side differences were found, the mean of both sides on each assessed area (i.e. elbow, neck, hand, and leg) was used in the main analyses.

Multiple hierarchical regression analyses were used to determine which variables could explain the variance of CSI or S-LANSS. First, correlations between the predictors and the dependent variables were assessed using Pearson correlation coefficients (r). The Pearson coefficient was also used to assess multi-collinearity between the variables ($r > 0.8$). All statistically significant variables associated with CSI or S-LANSS were included into multiple hierarchical regression analyses to assess independent variables that contributed significantly to the variance of CSI or S-LANSS, except those variables showing multi-collinearity. The significance criterion of the critical F value for entry into the regression equation was set at $P < .05$. Changes in adjusted R^2 were reported after each step of the model to determine the association of additional variables (Duleba and Olive, 1996).

Results

Forty-five ($n = 45$) individuals with lateral elbow pain were screened for eligible criteria. Eight (18%) were excluded due to bilateral symptoms ($n = 4$), previous whiplash ($n = 2$), previous corticoid injection ($n = 1$), or diagnosis of cervical radiculopathy ($n = 1$). Finally, 37 patients (43% women, age: 45.5 ± 9.5 years) were included. The mean CSI score of the total sample was 24.7 (SD: 12.0), and six (16.2%) patients exhibited a CSI score $\geq 40/100$ points suggesting the presence of sensitization-associated symptoms (CSI score: 46.5, SD: 6.1). The mean S-LANSS score of the total sample was 8.1 (SD: 5.2) with 13 (35%) individuals showing an S-LANSS score ≥ 12 points suggesting the presence of neuropathic-associated symptoms (mean score: 13.5; SD: 1.4). Table 1 summarizes demographic details of the total sample.

Table 1. Baseline outcomes (mean \pm standard deviation) of the sample.

Demographic characteristics	
Age (years)	45.5 \pm 9.5
Height (m)	1.71 \pm 0.1
Weight (kg)	72.0 \pm 12.5
Body mass index	24.5 \pm 2.8
Pain and related-disability characteristics	
Months with pain	13.5 \pm 5.0
Pain intensity (NPRS, 0–10)	
Mean at rest	4.8 \pm 1.2
Worst at rest	7.5 \pm 1.1
DASH (0–100)	27.1 \pm 8.2
Sensitization and neuropathic-associated symptoms	
CSI (0–100)	24.7 \pm 12.0
S-LANSS (0–24)	8.1 \pm 4.2
Pressure pain thresholds (PPTs)	
Elbow (kPa)	469.5 \pm 125.0
Cervical spine (kPa)	418.0 \pm 110.0
Hand (kPa)	563.0 \pm 116.5
Tibialis anterior (kPa)	877.1 \pm 137.5

m: meters; kg: kilograms; cm: centimeters; NPRS: Numerical Pain Rate Scale; DASH: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand; CSI: Central Sensitization Inventory; S-LANSS: Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs; kPa: kilopascals.

Bivariate correlation analysis

The CSI score was positively associated with the S-LANSS score ($r = 0.538$, $P = .001$) and negatively associated with PPT at the tibialis anterior ($r = -0.378$, $P = .021$), whereas S-LANSS score was positively associated with DASH score ($r = .479$, $P = .003$) and negatively associated with PPT at the lateral epicondyle ($r = -0.394$, $P = .017$) (Table 2). Multiple significant correlations exist among all the PPT locations, being all of the lower than 0.8 (r : 0.529 to 0.675); therefore, no multicollinearity was identified for PPTs.

Multiple regression analysis

Hierarchical regression analyses revealed that S-LANSS was the only variable contributing to CSI, explaining 26.8% of the variance (r^2 adjusted: 0.268) (Table 3). In addition, the stepwise regression analyses revealed that CSI (contributing 26.8%) and PPT over the lateral epicondyle (additional 6.6%) contributed to the S-LANSS score, and, when combined, they explained 33.4% of the variance (r^2 adjusted: 0.334) (Table 3).

Discussion

This exploratory study identified the presence of sensitization-associated and neuropathic-associated symptoms in 16% and 35% of the individuals with LE. Additionally, sensitization and neuropathic-associated symptoms were moderately associated. Pressure pain sensitivity (i.e. local sensitization) in the painful area

Table 2. Pearson-product moment correlation matrix between sociodemographic, sensory, and neuro-physiological variables.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1. Age											
2. Body mass index	n.s.										
3. Years with pain	n.s.	n.s.									
4. Mean pain at rest	n.s.	n.s.	n.s.								
5. Worst pain at rest	n.s.	n.s.	n.s.	.664**							
6. DASH	n.s.	n.s.	n.s.	.367*	.441**						
7. CSI	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.					
8. S-LANSS	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.479**	.538**				
9. Lateral epicondyle PPT	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-.394*			
10. Cervical spine PPT	n.s.	.375*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.675**		
11. Second metacarpal PPT	n.s.	n.s.	-.328*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.620**	.583**	
12. Tibialis anterior PPT	n.s.	n.s.	-.336*	n.s.	n.s.	n.s.	-.378*	n.s.	.511**	.533**	.529**

DASH: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand; CSI: Central Sensitization Inventory; S-LANSS: Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs; PPT: Pressure Pain Threshold; * $P < .05$; ** $P < .01$; n.s: non-significant.

Table 3. A summary of the stepwise regression analyses to determine predictors of sensitization-associated and neuropathic-associated symptoms.

Predictor	outcome	B	SE B	95% CI	B	t	P
CSI	Step 1 (R^2 adjusted = 0.268)						
S-LANSS		1.511	0.417	0.703, 2.398	0.538	3.719	0.001
CSI	Step 1 (R^2 adjusted = 0.268)						
S-LANSS		0.186	0.050	0.085, 0.288	0.538	3.719	0.001
CSI	Step 2 (R^2 adjusted = 0.334)						
S-LANSS		0.160	0.050	0.059, 0.260	0.460	3.221	0.003
PPT lateral epicondyle		-0.009	0.004	-0.017, -0.001	-0.229	-2.092	0.04

CSI: Central Sensitization Inventory; S-LANSS: Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs; PPT: Pressure Pain Threshold; R^2 : determination coefficient; B: regression coefficient; SE: standard error; CI: confidence interval; B: standardized regression coefficient; t: t-test; P: P value.

(elbow) was associated with neuropathic-associated symptomatology.

Sensitization-associated features

Sensitivity changes have been shown to be consistent in people with chronic pain (Nijs et al., 2021). The presence of altered nociceptive pain processing in LE has been previously suggested (Rio et al., 2014). Widespread pressure pain hyperalgesia represents a manifestation of generalized sensitization in musculoskeletal pain conditions (Amiri, Alavinia, Singh, and Kumbhare, 2021), but importantly PPTs are only a proxy for such manifestations. This study observed that a small proportion of individuals with LE (16%) exhibited sensitization-associated symptoms assessed by CSI. This group of patients exhibited a mean CSI score of 46.5 points (SD: 6.1), value closed to the cutoff of 40 points supporting that sensitization-associated symptomatology in LE seems to be lower than in other conditions such as whiplash-associated disorders (Hendriks et al., 2020) and fibromyalgia syndrome (Valera-Calero et al., 2022) where CSI scores are over 60 points.

Our results are similar to those previously observed by Wheeler (2019) who identified that 20–25% of the subjects with lower extremity tendinopathy showed

sensitization-associated symptoms. Our exploratory results are in agreement with a previous study showing that people with LE may be grouped based on pain hypersensitivity into clinically meaningful subgroups with varying durations of symptoms and different degrees of sensitization (Jespersen et al., 2013). In fact, the hypothesis of a group of patients, with LE exhibiting altered nociceptive processing would explain the heterogeneous results on widespread pressure pain sensitivity observed in recent meta-analysis (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021; Previtali et al., 2022; Rio et al., 2021). Early identification and treatment of pain sensitization could enhance long-term outcomes and prognosis in patients with LE. In fact, pain sensitization during the early stages of LE has been found to be associated with persistent disability after conservative treatment (Roh, Gong, and Baek, 2019). Nevertheless, the exclusive use of CSI for inferring sensitization in chronic pain is not recommended because its association with widespread pressure pain hyperalgesia is small (Coronado and George, 2018; Hendriks et al., 2020). Therefore, it seems that clinical (e.g. CSI) and psychophysical (e.g. PPTs) variables may represent two dimensions of sensitization and pain spectrum and both should be combined to identify sensitization and classified patients with chronic pain.

We did not observe any association between the self-reported presence of sensitization-associated symptoms (e.g. CSI score) and psychophysical outcomes (e.g. PPTs). Our results are similar to current data showing that the CSI has no correlation with experimental measures of nociceptive sensitivity such as pain thresholds (Adams et al., 2023). Sensitivity to pressure pain is an outcome evaluating the response of the nociceptive system against a mechanical stimulus, whereas the CSI consists of a patient outcome-related measure (PROM) mostly related to the presence of nervous system-associated symptoms. In addition, it has also been identified that PPTs are not usually linearly associated with clinical outcomes such as the intensity of pain or related-disability in patients with chronic pain conditions (Hübscher et al., 2013). Accordingly, it seems that psychophysical outcomes and clinical features could represent two different aspects of the pain spectrum.

Neuropathic-Associated symptomatology

The presence of a neuropathic pain component in LE has also been previously suggested (Wheeler, 2022). We found that 35% of our sample showed neuropathic-associated symptoms as assessed by S-LANSS, data slightly inferior to Wheeler (2022) who found that 50% of the individuals with LE had neuropathic symptoms. Individuals with LE included in the study by Wheeler (2022) exhibited worse clinical features (e.g. higher pain intensity and longer history of elbow pain) than the sample included in our study, which could explain the slightly higher prevalence of neuropathic-associated symptoms reported by Wheeler (2022). Giske, Bautz-Holter, Sandvik, and Røe (2009) observed that the identification of neuropathic-like symptoms in patients with musculoskeletal chronic pain is stable with time. Although our study showed that nearly one-third of patients with LE over all score highly enough on S-LANSS to suggest a neuropathic-like component to their symptoms may be present, neuropathic pain should not be diagnosed exclusively from a self-reported questionnaire alone. According to the IASP, neuropathic pain includes 1. an identifiable lesion or disease of the somatosensory nervous system (i.e. central or peripheral nervous system); 2. pain limited to a “neuroanatomically plausible” distribution of the system; and 3. positive clinical examination findings as well as imaging and/or laboratory findings (Scholz et al., 2019). Therefore, to definitively identify the presence of neuropathic pain in LE patients, objective tests such as quantitative sensory testing,

electromyography, or tissue biopsies, are needed to identify a lesion in the somatosensory nervous system. We also observed a moderate association between sensitization-associated symptoms (e.g. CSI) and neuropathic-associated (e.g. S-LANSS) symptomatology, suggesting that both are associated in people with LE. This association can be clinically relevant since it is possible that this group of patients with LE showing sensitization-associated or neuropathic-associated symptoms can require particular attention and different pain management strategies (Nijs et al., 2019). We also found that pressure pain hyperalgesia (local sensitization) at the elbow (painful area) was associated with neuropathic-associated symptoms in agreement with Moss, Benson, Will, and Wright (2018) who found that the presence of neuropathic symptom in patients with knee osteoarthritis leads to higher pressure pain hyperalgesia. These findings support the idea that the magnitude of the peripheral drive could be a relevant factor contributing to the development of neuropathic pain and altered nociceptive processing (Moss, Benson, Will, and Wright, 2018).

Limitations

Although this study included self-reported and psychophysical outcomes of pain processing in individuals with LE, some limitations exist. First, this should be considered as an exploratory study, accordingly, studies with higher sample sizes are needed to confirm or refute the current results. Second, we did not include psychological outcomes, such as depression, anxiety, or kinesiophobia levels, which could be related to CSI or S-LANSS scores. Third, a cross-sectional design does not allow us to determine the potential role of sensitization-associated or neuropathic-associated symptoms in the prognosis of LE. Fourth, current results should not be extrapolated to other cultures or to the general population with lateral epicondylalgia. Thus, multicentric studies across diverse cultures are needed to examine the validity of our results (Reis et al., 2022). Finally, the lack of a control group could also be considered a limitation of the study; however, it should be considered that scores of CSI and S-LANSS in a control group would be relatively small.

Conclusion

This study identified the presence of sensitization-associated and neuropathic-associated symptomatology in 16% and 35% of the subjects with LE.

Further, sensitization and neuropathic-associated symptoms were moderately associated between them. Pressure pain sensitivity in the painful area (elbow) was associated with neuropathic-associated symptomatology, suggesting that the peripheral drive from elbow pain could lead to the development of neuropathic-like symptoms.

Acknowledgments

The Center for Neuroplasticity and Pain (CNPAP) is supported by the Danish National Research Foundation (DNRF121).

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

The author(s) reported that there is no funding associated with the work featured in this article.

ORCID

César Fernández-de-Las-Peñas PT, PhD, DMSc  <http://orcid.org/0000-0003-3772-9690>

José L. Arias-Buría PT, PhD  <http://orcid.org/0000-0001-8548-4427>

References

- Adams GR, Gandhi W, Harrison R, van Reekum CM, Wood-Anderson D, Gilron I, Salomons TV 2023 Do “central sensitization” questionnaires reflect measures of nociceptive sensitization or psychological constructs? A systematic review and meta-analyses. *Pain* 164: 1222–1239.
- Amiri M, Alavinia M, Singh M, Kumbhare D 2021 Pressure pain threshold in patients with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 100: 656–674.
- Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Drewes AM 2018 Assessment and manifestation of central sensitization across different chronic pain conditions. *European Journal of Pain* 22: 216–224.
- Attal N, Bouhassira D, Baron R 2018 Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *The Lancet Neurology* 17: 456–466.
- Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J 2005 The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: Validation for use in clinical and postal research. *The Journal of Pain* 6: 149–158.
- Bot S, Van der Wall J, Terwee C, Van der Windt D, Bouter L 2005 Course and prognosis of elbow complaints: A cohort study in general practice. *Annals of Rheumatic Diseases* 64: 1331–1336.
- Coronado RA, George SZ 2018 The central sensitization Inventory and pain sensitivity questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskeletal Science and Practice* 36: 61–67.
- Cuesta-Vargas AI, Neblett R, Chiarotto A, Kregel J, Nijs J, van Wilgen CP, Pitance L, Knezevic A, Gatchel RJ 2018 Dimensionality and reliability of the central sensitization Inventory in a pooled multi-country sample. *The Journal of Pain* 19: 317–329.
- Cuesta-Vargas AI, Roldan-Jimenez C, Neblett R, Gatchel RJ 2016 Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. *SpringerPlus* 5: 1837.
- den Boer C, Dries L, Terluin B, van der Wouden JC, Blankenstein AH, van Wilgen CP, Lucassen P, van der Horst HE 2019 Central sensitization in chronic pain and medically unexplained symptom research: A systematic review of definitions, operationalizations and measurement instruments. *Journal of Psychosomatic Research* 117: 32–40.
- Duleba AJ, Olive DL 1996 Regression analysis and multivariate analysis. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 14: 139–153.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana MJ, Cleland JA, Arias-Buría JL, Plaza-Manzano G 2021 Plaza-Manzano G 2021 evidence of bilateral localized, but not widespread, pressure pain hypersensitivity in patients with upper extremity tendinopathy/overuse injury: A systematic review and meta-analysis. *Physical Therapy* 101: zab131.
- Giske L, Bautz-Holter E, Sandvik L, Røe C 2009 Relationship between pain and neuropathic symptoms in chronic musculoskeletal pain. *Pain Medicine* 10: 910–917.
- Hendriks E, Voogt L, Lenoir D, Coppieters I, Ickmans K 2020 Convergent validity of the central sensitization Inventory in chronic whiplash-associated disorders: Association with quantitative sensory testing, pain intensity, fatigue, and psychosocial factors. *Pain Medicine* 21: 3401–3412.
- Hervás T, Navarro Collado MJ, Peiró S, Rodrigo Pérez JL, López Matéu P, Martínez Tello I 2006 Versión española del cuestionario DASH. Adaptación transcultural, fiabilidad, validez y sensibilidad a los cambios [Spanish version of the DASH questionnaire. Cross-cultural adaptation, reliability, validity and sensitivity to change]. *Medicina Clínica* 127: 441–447.
- Hübscher M, Moloney N, Leaver A, Rebeck T, McAuley JH, Refshauge KM 2013 Relationship between quantitative sensory testing and pain or disability in people with spinal pain—a systematic review and meta-analysis. *Pain* 154: 1497–1504.
- Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C 1996 Development of an upper extremity outcome measure: The DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand). The upper extremity Collaborative group (UECG). *American Journal of Industrial Medicine* 29: 602–608.
- Jenkins DG, Quintana-Ascencio PF, Han G 2020 A solution to minimum sample size for regressions. *PLoS One* 15: e0229345.
- Jensen MP, Turbner JA, Romano JM, Fisher L 1999 Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *Pain* 83: 157–162.
- Jespersen A, Amris K, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Bartels EM, Torp-Pedersen S, Bliddal H, Danneskiold-

- Samsøe B **2013** Assessment of pressure-pain thresholds and central sensitization pain in lateral epicondylalgia. *Pain Medicine* 14: 297–330.
- Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, Mico JA, Rice AS, Sterling M **2021** Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: Clinical criteria and grading system. *Pain* 162: 2629–2634.
- Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, Rief W, Sluka AK **2016** Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* 157: 1382–1386.
- López-de-Uralde-Villanueva I, Gil-Martínez A, Candelas-Fernández P, de Andrés-Ares J, Beltrán-Alacreu H, La Touche R **2018** Validación y fiabilidad de la versión española de la escala autoadministrada de Evaluación de Signos y Síntomas Neuropáticos de Leeds (S-LANSS). *Neurología* 33: 505–514.
- Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, Perez Y, Gatchel RJ **2012** The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Practice* 12: 276–285.
- Moss P, Benson HA, Will R, Wright A **2018** Patients with knee osteoarthritis who score highly on the PainDETECT questionnaire present with multimodality hyperalgesia, increased pain, and impaired physical function. *Clinical Journal of Pain* 34: 15–21.
- Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, Gatchel RJ **2013** The central sensitization Inventory (CSI): Establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *The Journal of Pain* 14: 438–445.
- Nie H, Arendt-Nielsen L, Andersen H, Graven-Nielsen T **2005** Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *The Journal of Pain* 6: 348–355.
- Nijs J, George SZ, Clauw DJ, Fernández-de-Las-Peñas C, Kosek E, Ickmans K, Fernández-Carnero J, Polli A, Kapreli E, Huysmans E **2021** Central sensitisation in chronic pain conditions: Latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology* 3: e383–e392.
- Nijs J, Huysmans E **2022** Clinimetrics: The central sensitisation Inventory: A useful screening tool for clinicians, but not the gold standard. *Journal of Physiotherapy* 68: 207.
- Nijs J, Leysen L, Vanlauwe J, Logghe T, Ickmans K, Polli A, Malfliet A, Coppieters I, Huysmans E **2019** Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: Time for change? *Expert Opinion in Pharmacotherapeutics* 20: 1961–1970.
- Previtali D, Mameli A, Zaffagnini S, Marchettini P, Candrian C, Filardo G **2022** Tendinopathies and pain sensitisation: A meta-analysis with meta-regression. *Biomedicines* 10: 1749.
- Reis FJ, Nijs J, Parker R, Sharma S, Wideman TH **2022** Culture and musculoskeletal pain: Strategies, challenges, and future directions to develop culturally sensitive physical therapy care. *Brazilian Journal of Physical Therapy* 26: 100442.
- Rio E, Moseley L, Purdam C, Samiric T, Kidgell D, Pearce AJ, Jaberzadeh S, Cook J **2014** The pain of tendinopathy: Physiological or pathophysiological? *Sports Medicine* 44: 9–23.
- Rio E, Sandler J, Cheng K, Moseley GL, Cook J, Girdwood M **2021** Sensory processing in people with and without tendinopathy: A systematic review with meta-analysis of local, regional, and remote sites in upper and lower-limb conditions. *Journal of Orthopedics and Sports Physical Therapy* 51: 12–26.
- Roh YH, Gong HS, Baek GH **2019** The prognostic value of pain sensitization in patients with lateral epicondylitis. *Journal of Hand Surgery (Am)* 44: e250.1–e250.7.
- Roldán-Jiménez C, Pérez-Cruzado D, Neblett R, Gatchel R, Cuesta-Vargas A **2020** Central sensitization in chronic musculoskeletal pain disorders in different populations: A cross-sectional study. *Pain Medicine* 21: 2958–2963.
- Roquelaure Y, Ha C, Leclerc A, Touranchet A, Sauteron M, Melchior M, Imbernon E, Goldberg M **2006** Epidemiologic surveillance of upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arthritis and Rheumatism* 55: 765–778.
- Scerbo T, Colasurdo J, Dunn S, Unger J, Nijs J, Cook C **2018** Measurement properties of the central sensitization inventory: A systematic review. *Pain Practice* 18: 544–554.
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD **2019** The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. *Pain* 160: 53–59.
- Takeuchi N, Kozono N, Nishii A, Matsuura K, Ishitani E, Onizuka T, Mizuki Y, Kimura T, Yuge H, Uchimura T **2023** Prevalence and predisposing factors of neuropathic pain in patients with rotator cuff tears. *Journal of Orthopedics Science Online* ahead of print [10.1016/j.jos.2022.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jos.2022.10.015).
- Valera-Calero JA, Úbeda-D'Ocasar E, Arias-Buría JL, Fernández-de-Las-Peñas C, Gallego-Sendarrubias GM, Cigarán-Méndez M **2022** Convergent validity of the central sensitization inventory in women with fibromyalgia: Association with clinical, psychological and psychophysical outcomes. *European Journal of Pain* 26: 2141–2151.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP **2007** The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *The Lancet* 370: 1453–1457.
- Wheeler PC **2019** Up to a quarter of patients with certain chronic recalcitrant tendinopathies may have central sensitization: A prospective cohort of more than 300 patients. *British Journal of Pain* 13: 137–144.
- Wheeler PC **2022** Nearly half of patients with chronic tendinopathy may have a neuropathic pain component, with significant differences seen between different tendon sites: A prospective cohort of more than 300 patients. *BMJ Open Sport and Exercise Medicine* 8: e0012

ANEXO 1

Cuestionario de Discapacidad del Brazo, Hombro y Mano (DASHe)

Califique su capacidad para realizar las siguientes actividades durante la última semana marcando con un círculo el número que figura bajo la respuesta correspondiente	Sin dificultad	Dificultad leve	Dificultad moderada	Dificultad severa	Incapaz
1. Abrir un bote apretado o nuevo	1	2	3	4	5
2. Escribir	1	2	3	4	5
3. Girar una llave	1	2	3	4	5
4. Preparar una comida	1	2	3	4	5
5. Empujar una puerta pesada para abrirla	1	2	3	4	5
6. Colocar un objeto en un estante por encima de la cabeza	1	2	3	4	5
7. Realizar tareas domésticas pesadas (p. ej., limpiar paredes o fregar suelos)	1	2	3	4	5
8. Cuidar plantas en el jardín o la terraza	1	2	3	4	5
9. Hacer una cama	1	2	3	4	5
10. Llevar una bolsa de la compra o una cartera	1	2	3	4	5
11. Llevar un objeto pesado (más de 5 kg)	1	2	3	4	5
12. Cambiar una bombilla que esté por encima de la cabeza	1	2	3	4	5
13. Lavarse o secarse el pelo	1	2	3	4	5
14. Lavarse la espalda	1	2	3	4	5
15. Ponerse un jersey	1	2	3	4	5
16. Usar un cuchillo para cortar alimentos	1	2	3	4	5
17. Actividades recreativas que requieren poco esfuerzo (p. ej., jugar a las cartas, hacer punto)	1	2	3	4	5
18. Actividades recreativas en las que se realice alguna fuerza o se soporte algún impacto en el brazo, el hombro o la mano (p. ej., golf, tenis, dar martillazos)	1	2	3	4	5
19. Actividades recreativas en las que mueva libremente el brazo, el hombro o la mano (p. ej., jugar a ping-pong, lanzar una pelota)	1	2	3	4	5
20. Posibilidad de utilizar transportes (ir de un sitio a otro)	1	2	3	4	5
21. Actividades sexuales	1	2	3	4	5
22. Durante la semana pasada, ¿en qué medida el problema de su brazo, hombro o mano interfirió en su actividades sociales con la familia, amigos, vecinos o grupos? (Marque el número con un círculo)	Nada 1	Ligeramente 2	Moderadamente 3	Mucho 4	Extremadamente 5
23. Durante la semana pasada, ¿el problema de su brazo, hombro o mano limitó sus actividades laborales u otras actividades de la vida diaria? (Marque el número con un círculo)	Nada limitado 1	Ligeramente limitado 2	Moderadamente limitado 3	Muy limitado 4	Incapaz 5
Valore la gravedad de los siguientes síntomas durante la semana pasada (marque el número con un círculo)	Nula	Leve	Moderada	Severa	Extrema
24. Dolor en el brazo, hombro o mano	1	2	3	4	5
25. Dolor en el brazo, hombro o mano cuando realiza una actividad concreta	1	2	3	4	5
26. Sensación punzante u hormigueo en el brazo, hombro o mano	1	2	3	4	5
27. Debilidad en el brazo, hombro o mano	1	2	3	4	5
28. Rigidez en el brazo, hombro o mano	1	2	3	4	5
29. Durante la semana pasada, ¿cuánta dificultad tuvo para dormir a causa del dolor en el brazo, hombro o mano? (Marque el número con un círculo)	Ninguna dificultad 1	Dificultad leve 2	Dificultad moderada 3	Dificultad severa 4	Tanta dificultad que no puede dormir 5
30. Me siento menos capaz, con menos confianza y menos útil, a causa del problema en el brazo, hombro o mano (marque el número con un círculo)	Totalmente en desacuerdo 1	En desacuerdo 2	Ni de acuerdo ni en desacuerdo 3	De acuerdo 4	Totalmente de acuerdo 5
Módulo de Deportes y Artes Plásticas (DASHe). Opcional					
Las siguientes preguntas se refieren al impacto que tiene su problema del brazo, hombro o mano cuando toca un instrumento musical o practica deporte o en ambos casos. Si practica más de un deporte o toca más de un instrumento (o si practica un deporte y toca un instrumento), responda en relación con aquella actividad que sea más importante para usted. Si no practica deportes ni toca instrumentos musicales, no es necesario que rellene esta sección					
Indique el deporte o el instrumento que sea más importante para usted:					
Marque con un círculo el número que mejor describa su capacidad física durante la semana pasada. ¿Tuvo alguna dificultad...?					
1. ... para usar su técnica habitual al tocar el instrumento o practicar el deporte?	Ninguna dificultad 1	Dificultad leve 2	Dificultad moderada 3	Dificultad severa 4	Incapaz 5
2. ... para tocar el instrumento musical o para practicar el deporte a causa del dolor en el brazo, hombro o mano?	1	2	3	4	5
3. ... para tocar el instrumento musical o para practicar el deporte tan bien como quisiera?	1	2	3	4	5
4. ... para tocar el instrumento o practicar el deporte durante el tiempo que suele dedicar habitualmente a hacerlo?	1	2	3	4	5
Módulo Laboral (DASHe). Opcional					
Las siguientes preguntas se refieren al impacto que tiene su problema del brazo, hombro o mano sobre su capacidad para trabajar (incluido el trabajo doméstico, si es su tarea principal). Si no trabaja no es necesario que rellene esta sección					
Indique en qué consiste su oficio/trabajo:					
Marque con un círculo el número que mejor describa su capacidad física durante la semana pasada. ¿Tuvo alguna dificultad...?					
1. ... para usar su forma habitual de realizar su trabajo?	Ninguna dificultad 1	Dificultad leve 2	Dificultad moderada 3	Dificultad severa 4	Incapaz 5
2. ... para realizar su trabajo habitual a causa del dolor en el brazo, hombro o mano?	1	2	3	4	5
3. ... para realizar su trabajo tan bien como quisiera?	1	2	3	4	5
4. ... para realizar su trabajo durante el tiempo que suele dedicar habitualmente a hacerlo?	1	2	3	4	5

APÉNDICE A

LA ESCALA DE DOLOR DE LANSS

Evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds

NOMBRE..... FECHA.....

Esta escala del dolor puede ayudarnos a saber si los nervios que transmiten sus señales de dolor están funcionando normalmente o no. Es importante saber eso por si se necesitan tratamientos diferentes para controlar el dolor que usted siente.

A. CUESTIONARIO SOBRE EL DOLOR

—Piense en *cómo ha sido su dolor en la última semana*.

—Por favor, indique si algunas de las siguientes descripciones se corresponden exactamente con el dolor que usted siente.

1. ¿Percibe el dolor como sensaciones extrañas y desagradables en su piel? Esas sensaciones podrían describirse con palabras como picazón, hormigueo, pinchazos y agujetas.

- a) NO – El dolor que siento no se parece realmente a eso (0)
 b) SÍ – Tengo esas sensaciones con frecuencia (5)

2. ¿Su dolor hace que la piel de la zona dolorida tenga un aspecto diferente al normal? Ese aspecto podría describirse con palabras como moteado o más rojo o rosa de lo normal.

- a) NO – El dolor que siento no afecta realmente a mi piel (0)
 b) SÍ – He observado que el dolor hace que mi piel tenga un aspecto diferente al normal (5)

3. ¿Hace su dolor que la piel afectada tenga una sensibilidad anormal al tacto? Esa sensibilidad anormal puede describirse como sensación desagradable ante ligeros toques de la piel, o dolor al usar ropa apretada.

- a) NO – El dolor que siento no provoca una sensibilidad anormal de la piel en esa zona. (0)
 b) SÍ – Mi piel parece tener una sensibilidad anormal al tacto en esa zona. (3)

4. ¿Aparece su dolor repentinamente y a ráfagas, sin razón aparente cuando está usted quieto? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como descargas eléctricas, sobresalto y ráfaga.

- a) NO – El dolor que siento no es realmente así. (0)
 b) SÍ – Tengo esas sensaciones bastante a menudo. (2)

5. ¿Su dolor le hace sentir como si la temperatura de la piel en la zona dolorida hubiera cambiado de forma anormal? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como calor y ardiente.

- a) NO – En realidad no tengo esas sensaciones. (0)
 b) SÍ – Tengo esas sensaciones bastante a menudo. (1)

B. EXPLORACIÓN SENSORIAL

La sensibilidad de la piel puede examinarse comparando la zona dolorida con una zona contralateral o adyacente no dolorida para determinar la presencia de alodinia y una alteración del umbral de pinchazo (UP).

1. ALODINIA

Se examina la respuesta a ligeros toques con un paño de algodón sobre la zona no dolorida y luego sobre la zona dolorida. En el caso de que se experimenten sensaciones normales en la zona no dolorida, pero sensaciones dolorosas o desagradables (hormigueo, náuseas) en la zona dolorida con los toques, existirá alodinia.

- a) NO, sensación normal en las dos zonas. (0)
- b) SÍ, alodinia sólo en la zona dolorida. (5)

2. UMBRAL DE PINCHAZO ALTERADO

Se determina el umbral de pinchazo comparando la respuesta a una aguja de calibre 23 (azul) acoplada al cilindro de una jeringa de 2 ml y colocada suavemente sobre la piel en una zona no dolorida y luego en una zona dolorida.

En el caso de que se sienta un pinchazo agudo en la zona no dolorida, pero una sensación diferente en la zona dolorida; p. ej., nada/sólo rimo (UP elevado) o una sensación muy dolorosa (UP bajo), existirá una alteración del UP.

Si no se siente un pinchazo en ninguna de las dos zonas, se aumentará el peso de la jeringa y se repetirá el procedimiento.

- a) NO, la misma sensación en las dos zonas. (0)
- b) SÍ, un UP alterado en la zona dolorida. (3)

PUNTUACIÓN:

Se suman los valores entre paréntesis de la descripción sensorial y la exploración sensorial para obtener la puntuación total.

PUNTUACIÓN TOTAL (MÁXIMO 24)

Si la puntuación <12, es *poco probable* que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente. Si la puntuación es ≥ 12 , es *probable* que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.

Cuestionario de Sensibilización Central

PARTE A

1	Me siento cansado cuando me levanto por la mañana.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
2	Siento mis músculos rígidos y doloridos.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
3	Tengo ataques de ansiedad.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
4	Rechino o aprieto los dientes.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
5	Tengo problemas de diarrea y/o estreñimiento.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
6	Necesito ayuda para hacer mis actividades de la vida diaria.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
7	Soy sensible a las luces brillantes o intensas.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
8	Me canso muy fácilmente cuando estoy físicamente activo.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
9	Siento dolor en todo mi cuerpo.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
10	Tengo dolores de cabeza.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
11	Siento molestia en la vejiga y/o quemazón al orinar.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
12	No duermo bien.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
13	Tengo dificultad para concentrarme.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
14	Tengo problemas en la piel como sequedad, picor o sarpullido.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
15	El estrés hace que mi dolor empeore.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
16	Me siento triste o deprimido.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre

17	Tengo poca energía.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
18	Tengo tensión muscular en mi cuello y hombros.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
19	Tengo dolor en mi mandíbula.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
20	Algunos olores, como los perfumes, hacen que me sienta mareado y con náuseas.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
21	Tengo que orinar frecuentemente.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
22	Siento molestias en las piernas y las muevo constantemente cuando estoy en la cama.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
23	Tengo dificultad para recordar cosas.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
24	Sufri un trauma psíquico de niño/a.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre
25	Tengo dolor en la zona de la pelvis.	Nunca	Rara vez	A veces	A menudo	Siempre

PARTE B

¿Ha sido diagnosticado por un médico de alguna de las siguientes enfermedades?

Por favor, revise el cuadro de la derecha para cada diagnóstico y anote el año del diagnóstico

1	Síndrome de piernas inquietas.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2	Síndrome de fatiga crónica.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3	Fibromialgia.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4	Enfermedad de la articulación temporomandibular.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5	Migraña o cefalea tensional.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
6	Síndrome de colon irritable.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
7	Sensibilidad química múltiple.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
8	Lesión cervical (incluyendo latigazo cervical).	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
9	Ansiedad o ataques de pánico.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
10	Depresión.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Estudio 2

Hipersensibilidad al dolor por presión y cambios ecográficos en el nervio radial en pacientes con epicondylalgia unilateral: Un estudio de casos y controles.

Cancela-Cilleruelo I, Rodríguez-Jiménez J, Fernández-de-Las-Peñas C, Cleland JA, Arias-Buría JL. Pressure pain hypersensitivity and ultrasound changes in the radial nerve in patients with unilateral lateral epicondylalgia: A case-control study. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (15): 2488. doi: 10.3390/diagnostics13152488.

Revista: *Diagnostics*

ISSN: 2075-4418

Factor de impacto: 3,6 (última actualización JCR: 2022)

Cuartil de la revista: Q2 (última actualización JCR: 2022)

Enlace al artículo: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/15/2488>

Pressure Pain Hypersensitivity and Ultrasound Changes in the Radial Nerve in Patients with Unilateral Lateral Epicondylalgia: A Case–Control Study

Ignacio Cancela-Cilleruelo ^{1,2} , Jorge Rodríguez-Jiménez ², César Fernández-de-las-Peñas ^{2,*} ,
Joshua A. Cleland ³ and José L. Arias-Buría ² 

¹ Escuela Internacional de Doctorado, Universidad Rey Juan Carlos, 28922 Alcorcón, Spain; ignacio.cancela@urjc.es

² Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Rehabilitation and Physical Medicine, Universidad Rey Juan Carlos, 28922 Alcorcón, Spain; jorge.rodriguez@urjc.es (J.R.-J.); joseluis.arias@urjc.es (J.L.A.-B.)

³ Doctor of Physical Therapy Program, Department of Public Health and Community Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA 02111, USA; joshua.cleland@tufts.edu

* Correspondence: cesar.fernandez@urjc.es

Abstract: Some authors have proposed the potential role of the radial nerve in lateral epicondylalgia. The aims of this study were to investigate the presence of pressure pain hyperalgesia and nerve swelling (increased cross-sectional area) assessed with ultrasound imaging on the radial nerve in people with lateral epicondylalgia, and to investigate if an association exists between pressure pain sensitivity and cross-sectional area. A total of 37 patients with lateral epicondylalgia (43% women, age: 45.5 ± 9.5 years) and 37 age- and sex-matched pain-free controls were recruited for participation. Pressure pain thresholds (PPTs) were assessed bilaterally on the radial nerve at the spiral groove, the arcade of Frohse, and the anatomic snuffbox in a blinded design. Further, the cross-sectional area of the radial nerve at the spiral groove and antecubital fossa was also assessed. The results demonstrated lower PPTs on the radial nerve of the affected side in individuals with lateral epicondylalgia as compared with the unaffected side ($p < 0.01$) and with both sides in healthy controls ($p < 0.001$). Additionally, the cross-sectional area of the radial nerve on the affected side in patients was higher compared with the unaffected side ($p < 0.01$) and both sides in healthy controls ($p < 0.001$). The cross-sectional area of the radial nerve at the spiral groove was negatively associated with PPTs over the radial nerve at the spiral groove ($r = -0.496, p = 0.002$) and positively associated with function ($r = 0.325, p = 0.045$). Our findings revealed generalized pressure pain hyperalgesia and also nerve swelling of the radial nerve in people with lateral epicondylalgia, suggesting the presence of a widespread sensitization of nerve tissues in this population. The radial nerve could represent a potential peripheral drive to initial and maintain altered pain processing in lateral epicondylalgia.

Keywords: lateral epicondylalgia; pressure pain threshold; cross-sectional area; radial nerve



Citation: Cancela-Cilleruelo, I.; Rodríguez-Jiménez, J.; Fernández-de-las-Peñas, C.; Cleland, J.A.; Arias-Buría, J.L. Pressure Pain Hypersensitivity and Ultrasound Changes in the Radial Nerve in Patients with Unilateral Lateral Epicondylalgia: A Case–Control Study. *Diagnostics* **2023**, *13*, 2488. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152488>

Academic Editor: Silvia Giovannini

Received: 4 June 2023

Revised: 8 July 2023

Accepted: 24 July 2023

Published: 26 July 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Lateral epicondylalgia is a pain condition of the upper extremity which can affect 1–3% of the general population and has a peak incidence ranging between the ages of 35 and 54 years [1]. Lateral epicondylalgia is traditionally considered an overload tendinopathy of the wrist extensor musculature associated with changes in the pain system and impairments in the motor system [2]. Although the etiology of lateral epicondylalgia is not properly understood, there is clear evidence of the presence of altered nociceptive processing [3]. The presence of altered nociceptive processing is supported by the presence of bilateral pressure hyperalgesia at the affected area (elbow), at a segmental-related area (cervical spine) and at remote pain-free areas (small evidence) [4]. However, most studies have investigated pressure pain hyperalgesia over tendon or muscle tissues [4].

One often-forgotten anatomical structure that may be involved in lateral epicondylalgia is the radial nerve as this nerve innervates the lateral part of the elbow and the wrist extensor muscles and runs intimately close to the extensor carpi radialis brevis muscle when passing throughout the arcade of Frohse [5]. Bordachar has proposed that elbow-related pain may originate in and propagate from any of the structures related to the radial nerve or even from the nerve itself [6]. This assumption is based on studies suggesting the presence of nerve hypersensitivity in people with elbow pain. For instance, two old studies observed a positive response to a neurodynamic test of the radial nerve in patients suffering from lateral epicondylalgia [7,8]. Fernández-de-las-Peñas et al. found bilateral hyperalgesia to pressure pain (as expressed by lower pressure pain thresholds) over the radial nerve in a small sample ($n = 17$) of women with unilateral lateral epicondylalgia [9].

More recent studies, using ultrasound imaging, have also identified changes at the radial nerve. Gürçay et al. observed a larger cross-sectional area of the radial nerve (swelling in the nerve sheath), without electromyographic changes, on the symptomatic side in patients with unilateral refractory lateral epicondylalgia [10]. Abhimanyu et al. also found that the increased thickness in the radial nerve within the symptomatic side (just found in a proportion of patients) was associated with higher related disability in people with lateral epicondylalgia [11]. De la Cruz Torres also found higher cross-sectional area of the radial nerve on the affected side but also decreased excitability of both radial nerves bilaterally in patients with unilateral chronic lateral epicondylalgia [12]. These previous studies did not include a control group using the asymptomatic side as comparison.

Since people with lateral epicondylalgia can exhibit bilateral changes as a manifestation of hyper-excitability of the central nervous system, studies including a control pain-free group are needed. Additionally, no previous study has investigated if the presence of morphological changes within the radial nerve is associated with pressure pain nerve hyperalgesia. Accordingly, the aims of the current study were: (1) to investigate the presence of pressure pain hyperalgesia over the radial nerve in people with unilateral lateral epicondylalgia; (2) to identify the presence of nerve swelling (increased cross-sectional area), as assessed using ultrasound imaging, on the radial nerve in people with lateral epicondylalgia; and (3) to investigate if an association exists between pressure pain sensitivity and the cross-sectional area of the radial nerve in individuals with lateral epicondylalgia. We hypothesized that patients with unilateral epicondylalgia would exhibit bilateral hyperalgesia to pressure pain and higher cross-sectional area at the radial nerve as compared to healthy pain-free subjects. In addition, it was also expected that a linear association between cross-sectional area and pressure pain thresholds would be observed in the lateral epicondylalgia group.

2. Methods

2.1. Study Design

A cross-sectional case-control study following the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) guidelines was conducted [13]. The Local Ethics Committee of Universidad Rey Juan Carlos (n° 1801202102321) approved the study. All participants signed written informed consent prior to their inclusion.

2.2. Participants

Consecutive subjects suffering from lateral elbow pain presenting to a physical therapy clinic in Madrid (Spain) were screened for eligible criteria. Subjects underwent a physical examination, conducted by an experienced physical therapist to assess inclusion/exclusion criteria. Patients were included if at least three of the following criteria were identified during physical examination: (1) pain over the lateral aspect of the elbow; (2) pain on palpation over the lateral epicondyle and/or the common wrist extensors tendon; (3) elbow pain appearing or increasing with hand gripping; or (4) elbow pain appearing or increasing with resisted static contraction or stretching of the wrist extensors. Symptoms had to be present for at least 3 months and had to be unilateral only.

In addition, age- and sex-matched healthy pain-free subjects were also recruited from local announcements. To be included in this group, subjects could not have reported a previous history of lateral elbow pain and no pain symptoms in the upper extremity over the previous year.

The exclusion criteria for both groups were: (1) bilateral elbow pain; (2) older than 65 years of age; (3) previous steroid injections on the elbow; (4) previous surgery in the upper extremity; (5) multiple diagnoses in the upper extremity (cervical radiculopathy); (6) history of upper extremity or neck trauma (whiplash); or (7) comorbid medical condition (e.g., rheumatoid arthritis or fibromyalgia).

1.1. Pain and Function Outcomes

An 11-point Numeric Pain Rating Scale (NPRS; 0: no pain, 10: maximum pain) was used to assess pain the mean intensity of elbow pain experienced in the preceding week [14]. Further, the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE) was used to assess elbow-related function [15,16]. The questionnaire consists of 2 parts including both pain and function. The first part includes 5 questions scored from 0 (no pain) to 10 (most severe pain). The scores for these questions are summed, providing a score over 50 points. The second part includes 10 questions about function. The scores for these questions are summed and divided by 2 providing a total score over 50 points. Both subscales are summed, and a total PRTEE score out of 100 is reported. Lower scores indicate better function [15,16].

1.2. Pressure Pain Thresholds

Pressure pain thresholds (PPTs), the amount of pressure needed to change the sensation of pressure to pain, were assessed with an electronic algometer (Somedic® Algometer, Sollentuna, Sweden) over different points along the anatomical path of the radial nerve. Pressure was applied at a rate of approximately 30 kPa/s on each point. Participants were trained to press the “stop” button as soon as they first felt the sensation change from pressure to pain. Three trials were applied on each point, with a resting period of 30 s between each trial to avoid temporal summation [17], and the mean was calculated and used in the main analysis. Pressure pain thresholds were assessed over the radial nerve at the following points as the reliability has been found to be excellent (ICC 0.98–0.99) in patients and good to excellent (ICC 0.74–0.99) in healthy subjects [18]:

Spiral groove (Figure 1A): the radial nerve was identified where it passes through the lateral intermuscular septum between the medial and lateral heads of triceps to enter the mid- to lower third of the humerus (spiral groove) [19].

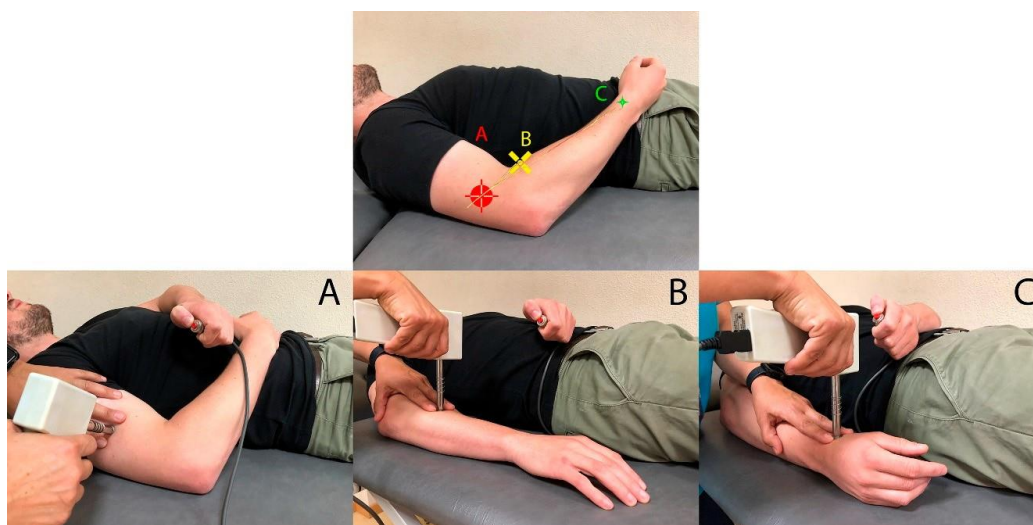


Figure 1. Pressure pain threshold (PPT) points of assessment on the radial nerve. (A) Spiral groove; (B) arcade of Frohse; (C) anatomic snuffbox.

Arcade of Frohse (Figure 1B): The arcade of Frohse is located in the radial region, 5 cm distal to the lateral epicondyle above the radial head.

Anatomic snuffbox (Figure 1C): This region is sensory-innervated by the superficial branch of the radial nerve. The algometer was perpendicularly placed at a point located at trapezio-metacarpal joint at the bottom of the anatomic snuffbox.

2.3. Ultrasound Imaging Acquisition Protocol

All ultrasound images were acquired with a GE Logiq P9 device and a linear 6–15 MHz transducer ML-6–15-D (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The console settings were also standard for all the acquisitions (Frequency = 12 MHz, Gain = 65 dB and Depth = 3 cm). All measurements were conducted following the European Society of Musculoskeletal Radiology guidelines [20]. The radial nerve was evaluated at two different points along its anatomical path as in previous studies [10,11]:

Spiral groove: The patient was sitting with their arm resting on table, elbow flexed 90° with the forearm pronated and hand relaxed resting on table. The probe was placed transverse to the axis of the arm, on the lateral aspect of the distal third of the humerus (Figure 2A), searching for the intermuscular septum and the exit of the nerve from the radial groove (Figure 3A).

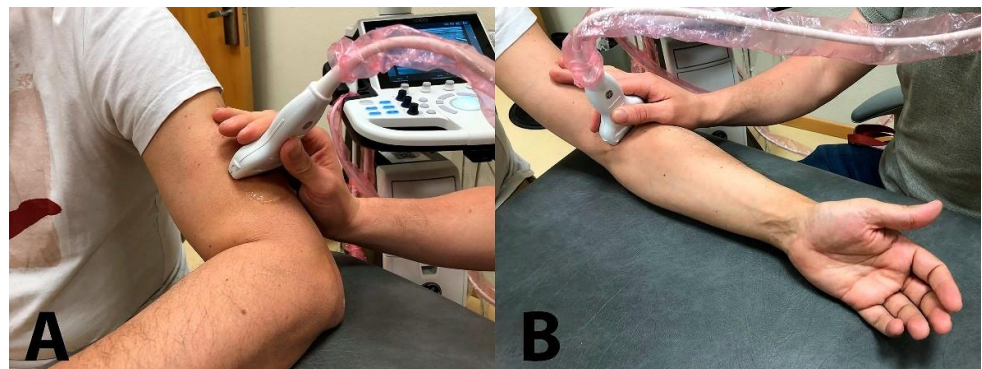


Figure 2. Ultrasound probe location for evaluation of the cross-sectional area of the radial nerve at the spiral groove (A) and the antecubital fossa (B).

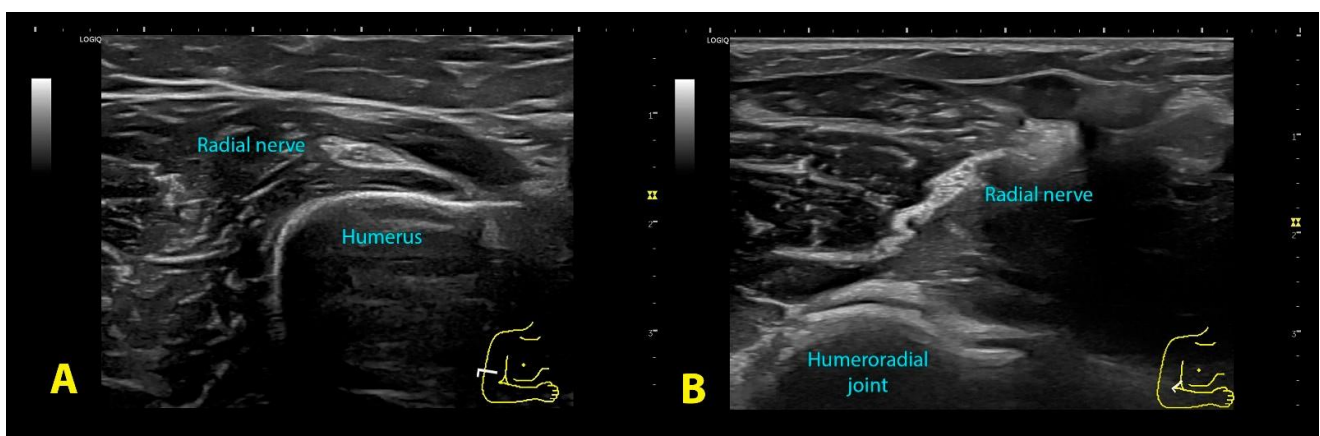


Figure 3. Ultrasound image of the radial nerve at the spiral groove (A) and the antecubital fossa (B).

Antecubital fossa: The patient was sitting with the arm resting on the table, the elbow extended and the forearm supinated. The probe was placed transverse to the axis of the arm at the level of the anterior aspect of the elbow flexure, observing the elbow joint space (Figure 2B). The nerve lies between the brachioradialis muscle and the anterior brachialis muscle (Figure 3B). The radial nerve was imaged before it divided into its two branches; therefore, sometimes it was necessary to move the probe 1–2 cm above the elbow joint line.

2.4. Ultrasound Measurement

An independent researcher codified, saved, and, after exporting all the images acquired to a DICOM format, sent the files to the examiner. All images were analyzed using the ImageJ offline DICOM software 1.8[®] (National Institute of Health, Bethesda, MD, USA, v.1.53a). For each point, three measurements were made, then the mean was obtained and used in the comparative analysis. The cross-sectional area of the radial nerve was calculated as follows [21]:

Intraneural cross-sectional area was calculated by tracing a continuous line around the inner borders of the hyperechoic rim, excluding connective tissue, the epineurium, that surrounds the nerve.

Nerve cross-sectional area was calculated by tracing a continuous line around the surrounding connective tissue (around the outer edge of the hyperechoic line).

Nerve (Figure 4A) and intraneural (Figure 4B) cross-sectional areas were assessed at the spiral groove, whereas nerve cross-sectional area was just assessed at the antecubital fossa (Figure 4C).

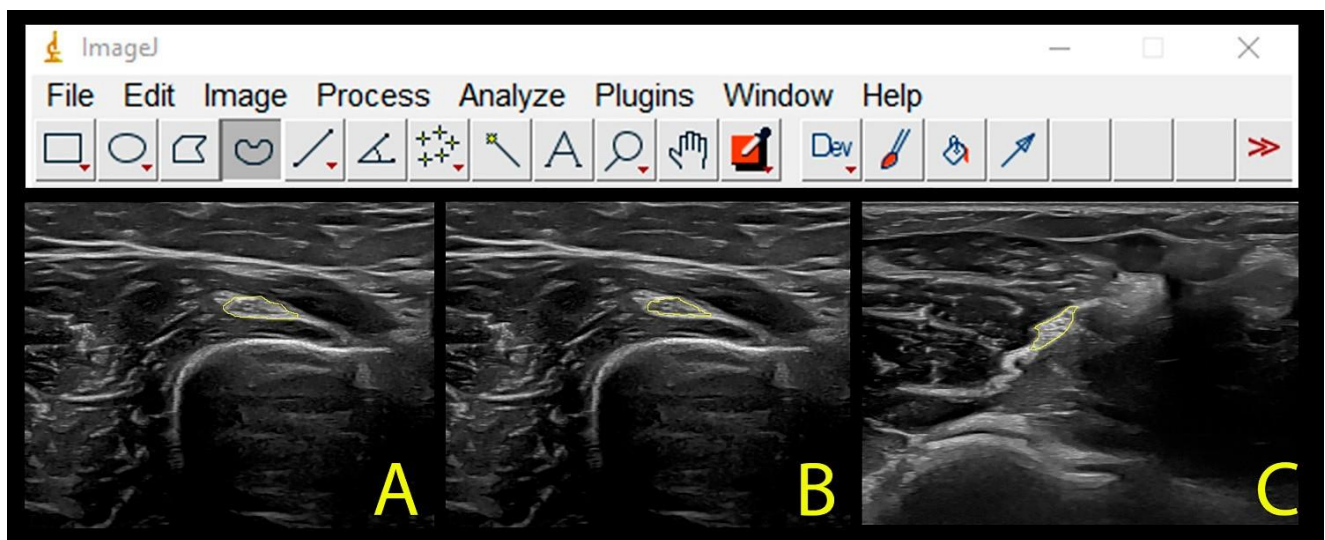


Figure 4. Calculation of the cross-sectional area of the radial nerve for the total nerve (A) or intraneural (B) at the spiral groove and for the antecubital fossa (C).

A study on the reliability of ultrasound measures was conducted with images from 10 subjects not included in the main analysis. Intra-examiner reliability was calculated from examiner one evaluating the same images twice, one month apart. Inter-examiner reliability was calculated with two examiners evaluating the same images once each. Intra-class correlation coefficients (ICC3,1 for intra-examiner reliability and ICC3,2 for inter-examiner reliability, calculated with a 2-way mixed model, consistency type) were calculated. Intra-rater reliability was excellent (ICC3,1: 0.988, 95% CI 0.969–0.995) whereas inter-rater reliability was good (ICC3,2: 0.823, 95% CI 0.552–0.930).

2.5. Sample Size Calculation

The sample size calculation was powered for both outcomes (e.g., PPTs or cross-sectional area) separately to determine the best approximation. For PPTs, the sample size determination was based on detecting a moderate–large effect size of 0.75 between patients and controls, a 2-tailed test, with an alpha level (α) of 0.05, and a desired power (β) of 90%. This determination generated a sample size of at least 30 participants per group.

For the cross-sectional area assessment, the sample size determination was based on detecting an expected between-group difference of 1mm thickness, with a standard deviation of 1.5 mm, power (β) of 90%, and with an alpha level (α) of 0.05. This determination generated a sample size of at least 35 participants per group.

2.6. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS software version 20.0 (Chicago, IL, USA). A normal distribution of the data was verified using the Shapiro–Wilk test. A two-way analysis of covariance (ANCOVA) with side (affected/unaffected or dominant/non-dominant) as the within-group factor, group (patients or controls) as the between-subject factor, and gender as the covariate factor was used to determine differences in PPTs and cross-sectional area on each point (spiral groove or antecubital fossa). Post hoc comparisons were conducted with the Bonferroni test. Finally, Pearson correlation tests (r) were used to determine the association between pain, function, PPTs and cross-sectional area of the radial nerve. The statistical analysis was conducted at a 95% confidence level, and a P -value less than 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Participants

From a sample of 45 subjects with lateral elbow pain screened for eligible criteria, a total of 37 patients (43% women, age: 45.5 ± 9.5 years; height: 1.71 ± 0.1 m; weight: 72 ± 12.5 kg; BMI: 24.5 ± 2.8 kg/cm²) were included. Eight (18%) subjects were excluded for the following reasons: bilateral symptoms ($n = 4$), previous whiplash ($n = 2$), previous corticoid injection ($n = 1$), and diagnosis of cervical radiculopathy ($n = 1$). Patients exhibited a mean history of 13.5 (SD 5) months with pain symptoms, a mean pain intensity at rest of 4.8/10 (SD 1.2), and a PRTEE score of 52.4/100 (SD 17.4) points.

The control group consisted of 37 age- and sex-matched pain-free controls (43% women, age: 45.0 ± 9.0 years; height: 1.72 ± 0.1 m; weight: 72 ± 10.5 kg; BMI: 24.4 ± 2.7 kg/cm²).

3.2. Pressure Pain Thresholds of the Radial Nerve

The ANCOVA revealed significant differences between both groups (spiral groove: $F = 7.144$, $p < 0.001$; arcade of Frohse: $F = 10.816$, $p < 0.001$; anatomic snuffbox; $F = 37.525$, $p < 0.001$) and sides (spiral groove: $F = 9.030$, $p = 0.003$; arcade of Frohse: $F = 5.385$, $p = 0.022$; anatomic snuffbox; $F = 4.087$, $p = 0.045$) for PPTs at all points. Additionally, significant group * side interactions (spiral groove: $F = 5.968$, $p = 0.016$; arcade of Frohse: $F = 4.381$, $p = 0.038$; anatomic snuffbox; $F = 8.349$, $p = 0.004$) were also observed: individuals with lateral epicondylalgia exhibited lower PPTs on the radial nerve of the affected side as compared with the unaffected side ($p < 0.01$) and both sides in healthy controls ($p < 0.001$). Table 1 details the PPTs assessed over the radial nerve at each point within each group.

Table 1. Differences in pressure pain thresholds (PPTs) over the radial nerve between patients with lateral epicondylalgia and healthy controls.

	Spiral Groove [#]	Arcade of Frohse [#]	Anatomical Snuffbox [#]
Patients with Lateral Epicondylalgia			
Affected side	366.9 (130.5) kPa (95% CI 323.4–410.5)	378.9 (151.9) kPa (95% CI 328.3–429.6)	435.5 (123.2) kPa (95% CI 394.4–476.5)
Non-affected side	489.7 (156.6) kPa (95% CI 437.5–541.9)	487.2 (180.9) kPa (95% CI 426.9–547.6)	547.0 (159.3) kPa (95% CI 493.9–600.1)
Healthy Controls			
Dominant side	482.2 (132.5) kPa (95% CI 438.1–526.4)	510.9 (121.9) kPa (95% CI 470.3–551.6)	640.2 (139.4) kPa (95% CI 593.8–686.7)
Non-dominant side	494.9 (126.7) kPa (95% CI 452.7–537.2)	516.6 (135.5) kPa (95% CI 471.4–561.8)	620.5 (128.0) kPa (95% CI 577.8–663.2)

Values (kPa) are expressed as mean (standard deviation) (95% confidence interval). [#] Significant differences between patients and controls (two-way ANCOVA test).

In addition, the ANCOVA showed a significant interaction of gender for PPT over all points: spiral groove: $F = 8.622$, $p = 0.004$; arcade of Frohse: $F = 5.929$, $p = 0.016$; anatomic

snuffbox; $F = 7.784, p = 0.006$): females exhibited lower PPTs than males in both groups for the three nerve points.

3.3. Cross-Sectional Area of the Radial Nerve

The ANCOVA revealed significant differences between groups for the cross-sectional area of the nerve at both sites (spiral groove: $F = 6.067, p = 0.015$; antecubital fossa: $F = 17.449, p < 0.001$), but not for the intraneural cross-sectional area at the spiral groove ($F = 0.003, p = 0.959$). Additionally, a significant effect of side (spiral groove nerve: $F = 13.806, p < 0.001$; spiral groove intraneural: $F = 8.886, p = 0.003$; antecubital fossa: $F = 18.273, p < 0.001$) and group * side interaction (spiral groove nerve: $F = 21.752, p < 0.001$; spiral groove intraneural: $F = 4.395, p = 0.038$; antecubital fossa: $F = 21.906, p < 0.001$) in all assessed points was observed: individuals with lateral epicondylalgia exhibited higher cross-sectional area on the radial nerve (total and intraneural) of the affected side as compared with the unaffected side ($p < 0.01$) and both sides in healthy controls ($p < 0.001$).

No significant effect of gender for the cross-sectional area of the radial nerve was observed (spiral groove nerve: $F = 0.417, P = 0.520$; spiral groove intraneural: $F = 0.188, p = 0.665$; antecubital fossa: $F = 0.684, P = 0.410$). Table 2 summarizes cross-sectional areas over the radial nerve at each point within each group.

Table 2. Differences in cross-sectional area (CSA) of the radial nerve in the spiral groove (nerve and intraneural) and antecubital fossa (nerve) between patients with lateral epicondylalgia and healthy controls.

	Spiral Groove		Antecubital Fossa
	Radial Nerve #	Intraneural #	Radial Nerve #
Patients with lateral epicondylalgia			
Affected side	10.85 (1.88) mm ² (95% CI 10.25–11.50)	5.01 (1.25) mm ² (95% CI 4.60–5.45)	12.35 (1.90) mm ² (95% CI 11.72–13.00)
Non-affected side	8.65 (1.42) mm ² (95% CI 8.20–9.15)	4.13 (0.95) mm ² (95% CI 3.80–4.45)	9.52 (1.31) mm ² (95% CI 9.08–9.95)
Healthy Controls			
Dominant side	9.00 (1.75) mm ² (95% CI 8.40–9.60)	4.65 (1.25) mm ² (95% CI 4.22–5.01)	9.80 (1.52) mm ² (95% CI 9.30–10.30)
Non-dominant side	9.25 (1.25) mm ² (95% CI 8.82–9.65)	4.49 (0.85) mm ² (95% CI 4.20–4.75)	9.90 (1.50) mm ² (95% CI 9.40–10.40)

Values (mm²) are expressed as mean (standard deviation) (95% confidence interval). # Significant differences between patients and controls (two-way ANCOVA test).

3.4. Associations

A significant negative association between the cross-sectional area of the radial nerve at the spiral groove with PPT on the radial nerve at the spiral groove ($r = -0.496, p = 0.002$, Figure 5A) was observed: the greater the cross-sectional area (nerve swelling), the lower the PPT (the higher the pressure pain sensitivity). No other significant association between PPTs and cross-sectional areas was observed. In addition, a significant positive association between cross-sectional area of the radial nerve (intraneural) at the spiral groove with PRTEE score ($r = 0.325, p = 0.045$, Figure 5B) was also identified: the greater the cross-sectional area (nerve swelling), the higher the PRTEE score (higher disability).

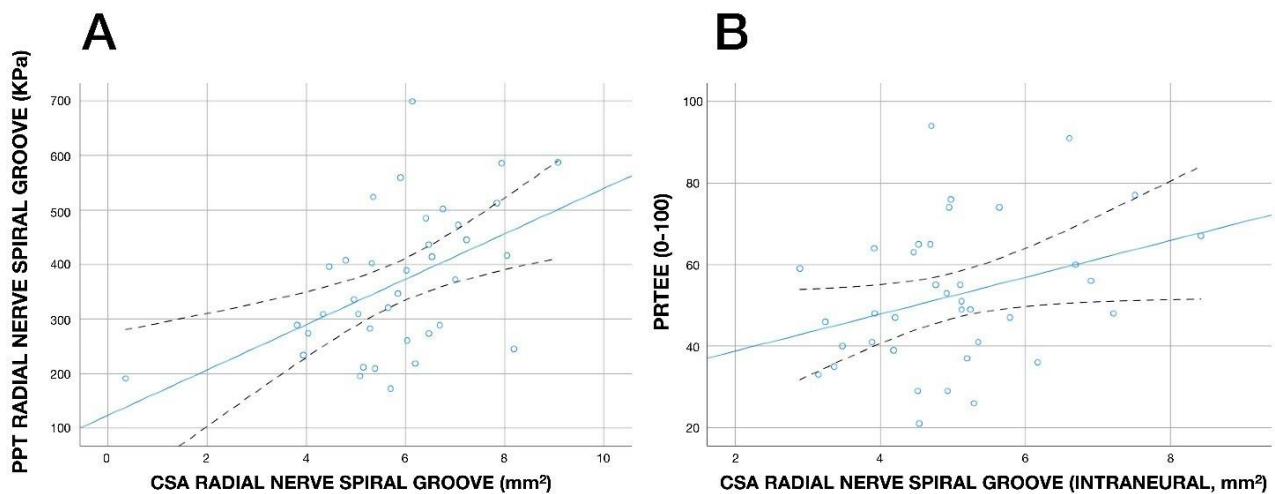


Figure 5. Scatterplot of the correlations between pressure pain thresholds (PPTs, kPa) over the radial nerve at the spiral groove and cross-sectional area (CSA, mm²) of the radial nerve at the spiral groove (A) and between the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE, 0–100) and cross-sectional area (CSA, mm²) of the radial nerve (intraneural) at the spiral groove (B) in individuals with unilateral lateral epicondylalgia ($n = 37$). Note that some points can be overlapping. A positive linear regression line is fitted to the data (continuous line). The dashed lines represent the confidence intervals.

4. Discussion

The current study revealed generalized pressure pain hyperalgesia (lower PPTs) and also nerve swelling (increased cross-sectional area) of the radial nerve on the symptomatic/affected side in individuals with unilateral lateral epicondylalgia. These results could express the presence of hyperalgesia of the nerve tissue, suggesting that the radial nerve could represent a peripheral drive to initiate and maintain altered pain processing in lateral epicondylalgia.

In this study, PPTs were found to be significantly decreased over the radial nerve on the symptomatic side at three different points along its anatomical path in individuals with unilateral lateral epicondylalgia. Pressure pain hyperalgesia of the radial nerve on the symptomatic side was expressed as side-to-side differences of 100 kPa, representing a meaningful difference. We also identified nerve swelling on the affected side as expressed as increased cross-sectional area of the radial nerve. Our results are similar to those previously observed by Gürçay et al. [10] and Abhimanyu et al. [11] who also observed nerve swelling in the radial nerve of individuals with lateral elbow pain; however, neither study included a control pain-free group. Previous and current results support the presence of nerve swelling in this population. Won et al. reported cross-sectional area for the radial nerve at the spiral groove of 4.6 (SD 0.9) in healthy subjects [21], data similar to our control group for intraneural tissue. Accordingly, it could be assumed that between-groups differences were real, since it reached 1–2 mm of difference between the radial nerve of the affected side when compared with the non-symptomatic side or healthy controls. In fact, the presence of radial nerve swelling could explain why some individuals with lateral epicondylalgia exhibit similar symptomatology as those with radial tunnel syndrome, a dynamic/intermittent compression neuropathy of the radial nerve [22], and that some patients with lateral epicondylalgia also suffered from radial tunnel syndrome [23]. Nevertheless, it should be recognized that all the assessed points were located based on anatomical landmarks related to the radial nerve and between-individuals differences could exist.

Bordachar proposed a model for lateral epicondylalgia where the neural tissue, e.g., the radial nerve can be involved [6]. This model suggested the following three steps in the potential development of lateral epicondylalgia [6]: (1) a stimulus increasing nociceptors neuronal activity (e.g., repetitive microtrauma in the elbow); (2) an innervated tissue, susceptible of being sensitized (e.g., wrist extensor muscles/tendon), and (3) a connecting

nerve between the target peripheral tissues and the central nervous system (e.g., the radial nerve). This model is based on the premise that the altered nociceptive pain processing observed in patients with chronic pain is mostly associated with long-lasting nociceptive afferences from peripheral tissue. Most theories mainly propose muscle or tendon tissues for explaining lateral epicondylalgia-related pain [2]; however, these theories do not consider the nerve tissue. Our findings would suggest that nociception from nerve tissues, i.e., the radial nerve, and not just that from the wrist extensor muscles/tendon, can also be involved in lateral epicondylalgia-related pain since nerve tissue may become irritated by inflammatory processes and may sensitize C-fiber nociceptors of the “nervi nervorum” (nerves that innervate the connective tissue layers of the nerve itself). In a sensitized state, nerve endings of the “nervi nervorum” can lead to an increase in the synthesis and release of algogenic substances, resulting in neurogenic inflammation and spontaneous discharges in the nerve fibers. Therefore, the radial nerve could represent a peripheral drive to initiate and maintain altered pain processing in this population [24]. Nevertheless, this hypothesis does not assume that lateral epicondylalgia is a neuropathic condition; it proposes that nerve tissue could also contribute to the altered nociceptive processing observed in lateral epicondylalgia.

It is also possible that the generalized hyperalgesia observed over neural tissue could be evoked by the central mechanisms as a result of an increased responsiveness of nociceptive neurons to non-noxious stimuli [25]. In fact, the generalized sensitisation of neural tissues is considered a sign of a hyper-excitability state of the central nervous system and it has been found in pain conditions of musculoskeletal origin such as plantar heel pain [26] or tension-type headache [27]. However, the fact that we observed hypersensitivity to pressure pain just on the symptomatic side would suggest that a more peripheral mechanism is involved in creating nerve hypersensitivity to pressure pain in people with lateral epicondylalgia. Additionally, we only evaluated the pressure sensitivity of the radial nerve, the nerve innervating the wrist extensor musculature, so our results do not support the presence of widespread pressure pain sensitivity of other nerve tissues, e.g., median or ulnar nerve, in lateral epicondylalgia.

The results from this study have several clinical implications. First, if lateral elbow pain can be reproduced through a mechanical provocation of the neural structures, as can be performed with neurodynamic tests, it may also be possible to relieve symptomatology through the treatment of such structures. In such a scenario, interventions targeting the nerve tissue can perhaps be applied for the management of lateral epicondylalgia pain. In fact, evidence suggests that radial nerve surgical release can be effective in patients with recalcitrant lateral elbow pain [28]. Further, it is also plausible that nerve-biased interventions can be applied as a complement to current treatment strategies used for managing lateral epicondylalgia. For instance, a meta-analysis found low-to-moderate evidence for a positive effect of the application of dry needling for pain and related disability in the short-term in people with lateral epicondylalgia of musculoskeletal origin [29]. It is possible that the radial nerve, and not just the muscle/tendon tissue, needs to be treated in some patients, perhaps explaining the lack of effectiveness of some current interventions. In those individuals with lateral epicondylalgia exhibiting a neural component, treatments targeting the nerve tissues, i.e., percutaneous nerve stimulation [30], could be applied for pain and related disability by decreasing nerve sensitivity [31] and nerve swelling. Supporting this hypothesis, a pilot clinical trial recently observed that the application of percutaneous nerve stimulation targeting the radial nerve was effective for pain and related disability in a small sample of patients with lateral epicondylalgia [32]. Future clinical trials are needed to confirm this hypothesis.

Finally, we should recognize some potential limitations to this case-control study. First, the cross-sectional design did not permit us to determine a cause-and-effect relationship between the observed findings and the evolution of LE. Second, although we calculated the sample size, studies with larger sample sizes are needed to further confirm current results.

Third, we did not include psychological outcomes, e.g., mood disorders or kinesiophobia, which could exert an effect on pressure pain sensitivity.

5. Conclusions

The results of the current study demonstrated hyperalgesia to pressure pain, as expressed by lower PPTs, and nerve swelling, as expressed by increased cross-sectional area, of the radial nerve at the symptomatic side in people with lateral epicondylalgia. No direct association between PPTs and nerve swelling was found. These results could express the presence of hyperalgesia of the nerve tissue, suggesting that the radial nerve can represent a peripheral drive to initiate and maintain altered pain processing in individuals with lateral epicondylalgia.

Author Contributions: Conceptualization, all authors; methodology, I.C.-C., J.R.-J. and C.F.-d.-I.-P.; software, J.L.A.-B.; validation, all authors; formal analysis, C.F.-d.-I.-P., J.A.C. and J.L.A.-B.; investigation, all authors; resources, C.F.-d.-I.-P. and J.L.A.-B.; writing—original draft preparation, all authors; writing—review and editing, all authors; visualization, all authors; supervision, C.F.-d.-I.-P. and J.L.A.-B.; project administration, I.C.-C.; funding acquisition, N/A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The Local Ethics Committee of Universidad Rey Juan Carlos (no. 1801202102321) approved the study (date of approval: 28 March 2022).

Informed Consent Statement: All subjects signed written informed consent prior to their inclusion.

Data Availability Statement: All data derived from this study are presented in the text.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bot, S.; Van der Wall, J.; Terwee, C.; Van der Windt, D.; Bouter, L. Course and prognosis of elbow complaints: A cohort study in general practice. *Ann. Rheum. Dis.* **2005**, *64*, 1331–1336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Coombes, B.K.; Bisset, L.; Vicenzino, B. A new integrative model of lateral epicondylalgia. *Br. J. Sports Med.* **2009**, *43*, 252–258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Rio, E.; Moseley, L.; Purdam, C.; Samiric, T.; Kidgell, D.; Pearce, A.J.; Jaberzadeh, S.; Cook, J. The pain of tendinopathy: Physiological or pathophysiological? *Sports Med.* **2014**, *44*, 9–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Previtali, D.; Marni, A.; Zaffagnini, S.; Marchettini, P.; Candrian, C.; Filardo, G. Tendinopathies and pain sensitisation: A meta-analysis with meta-regression. *Biomedicine* **2022**, *10*, 1749. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Vergara-Amador, E.; Ramírez, A. Anatomic study of the extensor carpi radialis brevis in its relation with the motor branch of the radial nerve. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* **2015**, *101*, 909–912. [[CrossRef](#)]
6. Bordachar, D. Lateral epicondylalgia: A primary nervous system disorder. *Med. Hypotheses* **2019**, *123*, 101–109. [[CrossRef](#)]
7. Yaxley, G.A.; Jull, G.A. Adverse tension in the neural system. A preliminary study of tennis elbow. *Aust. J. Physiother.* **1993**, *39*, 15–22. [[CrossRef](#)]
8. Wright, A.; Thurnwald, P.; O’Callaghan, J.; Smith, J.; Vicenzino, B. Hyperalgesia in tennis elbow patients. *J. Musculoskelet. Pain* **1994**, *2*, 83–97. [[CrossRef](#)]
9. Fernández-de-las-Peñas, C.; Ortega-Santiago, R.; Ambite-Quesada, S.; Jiménez-García, A.R.; Arroyo-Morales, M.; Cleland, J.A. Specific mechanical pain hypersensitivity over peripheral nerve trunks in women with either unilateral epicondylalgia or carpal tunnel syndrome. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* **2010**, *40*, 751–760.
10. Gürçay, E.; Karaahmet, Ö.Z.; Kara, M.; Onat, S.S.; Ata, A.M.; Ünlü, E.; Özçakar, L. Ultrasonographic evaluation of the radial nerves in patients with unilateral refractory lateral epicondylitis. *Pain Med.* **2017**, *18*, 396–402.
11. Abhimanyu, V.; Ritika, P.; Osama, N.; Srishti, N.; Gita, H. Lateral epicondylitis: Are we missing out on radial nerve involvement? A cross-sectional study. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2021**, *27*, 352–357. [[CrossRef](#)]
12. De la Cruz Torres, B. Strength-duration curves of radial nerve in patients with lateral elbow pain. *J. Sport Rehabil.* **2019**, *29*, 754–759. [[CrossRef](#)]
13. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet* **2007**, *370*, 1453–1457.
14. Jensen, M.P.; Turbner, J.A.; Romano, J.M.; Fisher, L. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *Pain* **1999**, *83*, 157–162. [[CrossRef](#)]

15. MacDermid, J. Update: The Patient-rated Forearm Evaluation Questionnaire is now the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation. *J. Hand Ther.* **2005**, *18*, 407–410.
16. Rompe, J.D.; Overend, T.J.; MacDermid, J.C. Validation of the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation Questionnaire. *J. Hand Ther.* **2007**, *20*, 3–10. [[CrossRef](#)]
17. Nie, H.; Arendt-Nielsen, L.; Andersen, H.; Graven-Nielsen, T. Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *J. Pain* **2005**, *6*, 348–355. [[CrossRef](#)]
18. Pedersini, P.; Negrini, S.; Cantero-Tellez, R.; Bishop, M.D.; Villafañe, J.H. Pressure algometry and palpation of the upper limb peripheral nervous system in subjects with hand osteoarthritis are repeatable and suggest central changes. *J. Hand Ther.* **2020**, *33*, 103–111. [[CrossRef](#)]
19. Sterling, M.; Treleaven, J.; Edwards, S.; Jull, G. Pressure pain thresholds of upper limb peripheral nerve trunks in asymptomatic subjects. *Physiother. Res. Int.* **2000**, *5*, 220–229.
20. Martinoli, C. Musculoskeletal ultrasound: Technical guidelines. *Insights Imaging* **2010**, *1*, 99–141.
21. Won, S.J.; Kim, B.J.; Park, K.S.; Yoon, J.S.; Choi, H. Reference values for nerve ultrasonography in the upper extremity. *Muscle Nerve* **2013**, *47*, 864–871. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Węgiel, A.; Karauda, P.; Zielinska, N.; Tubbs, R.S.; Olewnik, Ł. Radial nerve compression: Anatomical perspective and clinical consequences. *Neurosurg. Rev.* **2023**, *46*, 53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Kotnis, N.A.; Chiavaras, M.M.; Harish, S. Lateral epicondylitis and beyond: Imaging of lateral elbow pain with clinical-radiologic correlation. *Skelet. Radiol.* **2012**, *41*, 369–386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Bove, G.; Light, A. The nervi nervorum. Missing link for neuropathic pain? *Pain Forum* **1997**, *6*, 181–190. [[CrossRef](#)]
25. Woolf, C.J. Central sensitization: Uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology* **2007**, *106*, 864–867. [[CrossRef](#)]
26. Plaza-Manzano, G.; Ríos-León, M.; Martín-Casas, P.; Arendt-Nielsen, L.; Fernández-de-las-Peñas, C.; Ortega-Santiago, R. Widespread pressure pain hypersensitivity in musculo-skeletal and nerve trunk areas as a sign of altered nociceptive processing in unilateral plantar heel pain. *J. Pain* **2019**, *20*, 60–67. [[CrossRef](#)]
27. Caamaño-Barrios, L.H.; Galán-Del-Río, F.; Fernández-de-las-Peñas, C.; Plaza-Manzano, G.; Arendt-Nielsen, L.; Ortega-Santiago, R. Widespread pressure pain sensitivity over nerve trunk areas in women with frequent episodic tension-type headache as a sign of central sensitization. *Pain Med.* **2020**, *21*, 1408–1414.
28. Tsolias, A.; Detrembleur, C.; Druetz, V.; Lequint, T.; Lefebvre, B. Effect of radial nerve release on lateral epicondylitis outcomes: A prospective, randomized, double-blinded trial. *J. Hand Surg.* **2019**, *44*, 216–221. [[CrossRef](#)]
29. Navarro-Santana, M.J.; Sanchez-Infante, J.; Gómez-Chiguano, G.F.; Cleland, J.A.; López-de-Uralde-Villanueva, I.; Fernández-de-las-Peñas, C.; Plaza-Manzano, G. Effects of trigger point dry needling on lateral epicondylalgia of musculoskeletal origin: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Rehabil.* **2020**, *34*, 1327–1340.
30. Plaza-Manzano, G.; Gómez-Chiguano, G.F.; Cleland, J.A.; Arías-Burúa, J.L.; Fernández-de-las-Peñas, C.; Navarro-Santana, M. Effectiveness of percutaneous electrical nerve stimulation for musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Pain.* **2020**, *24*, 1023–1044. [[CrossRef](#)]
31. Campbell, J.N.; Taub, A. Local analgesia from percutaneous electrical stimulation. A peripheral mechanism. *Arch. Neurol.* **1973**, *28*, 347–350. [[CrossRef](#)]
32. De-la-Cruz-Torres, B.; Abuín-Porras, V.; Navarro-Flores, E.; Calvo-Lobo, C.; Romero-Morales, C. Ultrasound-guided percutaneous neuromodulation in patients with chronic lateral epicondylalgia: A pilot randomized clinical trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 4877.

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Fecha: _____

**ESCALA PRTEE
(AUTOEVALUACIÓN EN EL CODO DE TENISTA)**

Las siguientes preguntas nos ayudarán a comprender las dificultades que ha tenido con su brazo durante la semana pasada. Usted tendrá que definir sus síntomas **durante la semana pasada**, en una escala de 0 a 10, con el valor medio que estime oportuno. Por favor conteste a todas las preguntas.

Si usted no pudo realizar una actividad por dolor, marque con un círculo el número "10". Sólo deje espacios en blanco si nunca realiza dicha actividad. Si fuese el caso, indíquelo, por favor, tachando la pregunta con una línea.

1. DOLOR en su brazo afecto											
Califique la intensidad media del dolor que ha tenido en el codo/brazo, rodeando con un círculo el número que mejor describa su dolor en una escala del 0 al 10, donde el cer0 (0) significa que no ha tenido dolor, y el diez (10) significa el peor dolor que pueda imaginar.											
Durante la semana pasada, CALIFIQUE SU DOLOR...	Sin dolor									El peor dolor imaginable	
Cuando usted está en reposo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cuando hace un actividad con movimiento repetitivo del brazo/muñeca	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cuando lleva una bolsa de la compra	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cuando mejor se ha encontrado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cuando peor ha estado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. AFECTACIÓN FUNCIONAL											
A. ACTIVIDADES ESPECÍFICAS											
Califique el grado de dificultad que ha experimentado para realizar cada una de las tareas descritas en la tabla inferior durante la semana pasada , rodeando con un círculo el número que mejor describa la dificultad que ha tenido para realizar las acciones de la lista en una escala de 0 a 10. El cer0 (0) significa que usted no tuvo ninguna dificultad y el diez (10) que fue tan difícil que no pudo hacerlo en absoluto.											
	Sin dificultad									Incapaz de hacerlo	
Girar un pomo de una puerta o una llave	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Llevar una bolsa de la compra o un maletín por el asa	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Llevar una taza de café o un vaso de leche a la boca	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Abrir un frasco, tarro.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Subirse los pantalones	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ecurrir un paño o toalla mojada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
B. ACTIVIDADES COTIDIANAS											
Califique el grado de dificultad que ha experimentado para realizar sus actividades cotidianas en cada una de las áreas indicadas más abajo, durante la semana pasada , rodeando con un círculo el número que mejor describa la dificultad que ha tenido para realizar las acciones de la lista en una escala de 0 a 10. Por favor, entienda por "actividades cotidianas" las que realizaba antes de tener el problema en su brazo. El cer0 (0) significa que usted no tuvo ninguna dificultad y el diez (10) que fue tan difícil que no pudo hacerlo en absoluto.											
	Sin dificultad									Incapaz de hacerlo	
1. Cuidados personales (vertirse, aseo personal)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Trabajo doméstico (limpieza, fregar, etc)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. En su puesto de trabajo o estudio	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. Actividades deportivas o de ocio	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

COMENTARIOS:

Subescala DOLOR = ___ puntos; Subescala FUNCIÓN = A) Act. Especif: ___ puntos B) Act.Cotid: ___ puntos

PUNTUACIÓN TOTAL:

Estudio 3

La hiperalgesia generalizada por sensibilidad a la presión no está asociada con los cambios morfológicos del tendón extensor común en epicondialgia unilateral: Un estudio de casos y controles.

Cancela-Cilleruelo I, Rodríguez-Jiménez J, Fernández-de-las-Peñas C, Cleland JA, Arias-Burúa JL. Widespread pressure pain hyperalgesia is not associated with morphological changes of the wrist extensors tendon in unilateral lateral epicondylalgia: A case-control study. *Physical Therapy & Rehabilitation Journal*. En prensa.

Revista: PTJ: Physical Therapy & Rehabilitation Journal (PTJ)

ISSN: 0031-9023 (print); 1538-6724 (web)

Factor de impacto: 3,8 (última actualización JCR: 2022)

Cuartil de la revista: Q1 (última actualización JCR: 2022)

Enlace al artículo: pendiente de asignación.

Widespread Pressure Pain Hyperalgesia is not Associated with Morphological Changes of the Wrist Extensors Tendon in Unilateral Lateral Epicondylalgia: A Case-Control Study

Abstract

Objective: The aims of the current study were to investigate the presence of widespread pressure hyperalgesia, the presence of structural changes in the wrist extensors tendon and muscle, and their association in subjects with lateral epicondylalgia (LE). **Methods:** Thirty-seven patients with LE (43% women, age: 45.5±9.5 years) and 37 aged- and sex-matched pain-free controls participated in this study. Pressure pain thresholds (PPTs) were assessed bilaterally over the symptomatic area (elbow), two segmental-related areas (C5-C6 joint, second intermetacarpal space) and one remote (tibialis anterior) area in a blinded design. Ultrasound measurements (e.g., cross-sectional area, thickness, width) of the common wrist extensors tendon and extensor carpi radialis brevis muscle as well as thickness of supinator muscle were also assessed. **Results:** Patients with LE exhibited lower PPTs bilaterally at all points ($P < 0.001$) and lower PPTs at the lateral epicondyle and second intermetacarpal space at the symptomatic side as compared to the non-symptomatic side (η^2 from 0.123 to 0.369, large effects). Patients exhibited higher cross-sectional area and width of the common wrist extensors tendon (η^2 from 0.268 to 0.311, large effects) than controls bilaterally ($P < 0.01$) whereas tendon thickness was also higher ($\eta^2 = 0.039$, small effect) on the painful side than on the non-painful side ($P < 0.01$). **Conclusions:** This study reported bilateral widespread pressure pain hyperalgesia and morphological changes in the tendon, but not the muscle, in LE. Pressure pain sensitivity and morphological changes were not associated in individuals with LE. **Impact Statement:** Management of LE should consider altered

nociceptive pain processing and structural tendon changes as two different phenomena in patients with LE.

Key words: Lateral epicondylalgia, pressure pain threshold, tendon, muscle, pain.

Widespread Pressure Pain Hyperalgesia is not Associated with Morphological Changes of the Wrist Extensors Tendon in Unilateral Lateral Epicondylalgia: A Case-Control Study

Introduction

Lateral epicondylalgia (LE) is a prevalent and painful condition of the upper extremity which can affect 1-3% of the general population and has a peak incidence at middle-aged (35-54 years).¹ Lateral epicondylalgia is usually considered an overload tendinopathy of the wrist extensor musculature with hypotheses moving from a primarily inflammatory-driven pathology to a mechanical ‘failed-healing’ model associated with impairments in the motor system and the presence of altered nociceptive gain.²

Altered nociceptive pain processing is related to an hyperexcitability of nociceptive central neurons or to dysfunctional descending inhibitory pain pathways. Evidence supports that LE exhibits increased pain facilitation (increased temporal summation)³ and impaired conditioned pain modulation.⁴ Although altered nociceptive pain processing can be assessed with different approaches, quantitative sensory tests are those most commonly used in musculoskeletal chronic pain.⁵ Thus, pressure pain hypersensitivity, i.e., decreased pressure pain thresholds (PPTs), is a common finding identified in chronic pain conditions.⁶

Although individuals with LE exhibit thermal pain hyperalgesia,^{7,8} recent meta-analyses support that pressure hyperalgesia at the symptomatic (elbow) and segmental-related (neck) areas is a common finding observed in LE.⁹⁻¹¹ These meta-analyses suggest the presence of spinal cord sensitization in people with LE, however, the presence of central sensitization (expressed by widespread pain hyperalgesia in remote pain-free areas) is conflicting.⁹⁻¹¹

In addition, knowledge of LE also proposes that the tendon of the wrist extensors, particularly of the extensor carpi radialis brevis (ECRB), is considered as the most

likely source of nociception and pain in this condition. In fact, different studies have found higher levels of algogenic substances such glutamate, calcitonin gene-related peptide or substance P at the origin of the ECRB muscle in LE.^{12,13} Similarly, the clinical presentation of LE is associated with structural changes of the tendon,^{14,15} however, these changes are not always correlated with the presence of pain since tissue structural changes can exist in absence of symptoms, and the opposite, symptoms can be present without structural changes.^{16,17}

It is important to note that not only the tendon, but also the wrist extensors and the supinator muscle can be implicated in LE.¹⁸ Other authors suggested that the supinator muscle can be involved in the etiology of LE by inducing an increase in tensile force in the common wrist extensors tendon.¹⁹ Nevertheless, literature on changes of these muscles in LE is scarce.

Since altered nociceptive central pain processing is related to the presence of long-lasting peripheral nociception, it could be argued that pathological structural changes of the tendon may represent a peripheral drive leading to the development of sensitization. In this scenario, an association between these outcomes would be expected. Palaniswamy et al found weak correlations between structural tendon changes and quantitative sensory testing in individuals with LE.²⁰ However, this study investigated sensory outcomes just within the elbow, which does not allow for extrapolations to widespread pressure pain hyperalgesia.

Thus, the aims of this current study were: 1, to investigate the presence of localized and widespread pressure pain hyperalgesia; 2, to identify the presence of structural changes within the wrist extensors tendon and muscles, as assessed by ultrasound imaging; and 3, to investigate if an association exists between widespread pressure sensitivity and structural changes of the common wrist extensors tendon/muscle in people

with LE. We hypothesized the presence of localized and widespread pressure pain hyperalgesia and morphological changes in patients with LE and that these outcomes will exhibit linear associations.

Methods

Study Design

A cross-sectional case-control study following the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) guidelines was conducted.²¹ The Local Ethics Committee of Universidad Rey Juan Carlos (n° 1801202102321) approved the study design. All participants signed written informed consent prior to their inclusion.

Participants

Consecutive subjects experiencing lateral elbow pain presenting to a physical therapy clinic in Madrid were screened for eligibility criteria. Participants underwent a physical examination conducted by an experienced physical therapist to assess the inclusion criteria. Participants were included within the patient group if at least three of the following criteria were observed during physical examination: 1, pain located at the lateral aspect of the elbow; 2, pain/tenderness on palpation over the lateral epicondyle and/or the common wrist extensors tendon; 3, elbow pain appearing or increasing with hand gripping; or, 4, elbow pain appearing and/or increasing with resisted static contraction or stretching of the wrist extensors. Symptoms had to be present for at least 3 months and had to be unilateral only.

Additionally, a group of age- and sex-matched pain-free subjects were recruited from local announcements. Subjects could not have reported a previous history of lateral elbow pain and no pain in the upper extremity over the previous year. A physical examination was conducted to check that all controls had full pain-free range of elbow and wrist motion, and no abnormal tenderness to palpation of soft tissues in the extensor elbow musculature.

Exclusion criteria for both groups consisted of: 1, bilateral elbow pain; 2, older than 65 years of age; 3, previous steroid injections on the elbow; 4, previous surgery in the upper extremity; 5, multiple diagnoses in the upper extremity (cervical radiculopathy); 6, history of upper extremity or cervical spine trauma (whiplash); or 7, comorbid medical condition (rheumatoid arthritis, fibromyalgia).

Pain and Function Outcomes

Demographic data including age, weight, height, history of tendinopathy, duration of symptoms, medication and comorbidities were collected during a clinical interview.²² A 11-points Numeric Pain Rating Scale (NPRS; 0: no pain, 10: maximum pain) was used to assess the mean pain intensity experienced the preceding week.²³ The Spanish version of the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE) was collected to assess elbow-related function.²⁴ The questionnaire includes 2 parts assessing pain and function into different questions scored from 0 (no pain) to 10 (most severe pain). The total score of the PRTEE ranges from 0 to 100 points where a lower score indicates better function.^{25,26} The PRTEE is a self-reported outcome recommended to capture the disability domain in LE.²⁷

Pressure Pain Thresholds

Pressure pain threshold (PPT), defined as the amount of pressure needed to change the sensation of pressure to the first sensation of pain, was assessed by an assessor

blinded to the subjects' condition with an electronic algometer (Somedic® Algometer, Sollentuna, Sweden). Pressure was applied at a rate of approximately 30kPa/s (B3 mode of algometer). The assessor and participants were trained for the procedure before starting data collection. Participants were trained to press the “stop” button of the electronic algometer as soon as they perceived the sensation first change from pressure to pain. Three trials, with a resting period of 30sec between each to avoid temporal summation²⁸ were applied on each point. We alternated right-left sides on the same point on each trial to avoid accommodation. The mean of the three trials on each point was used in the analyses.

Pressure pain thresholds were assessed bilaterally over the symptomatic area (lateral epicondyle: 2cm under the at the external part of the elbow), two segmental-related areas (e.g., cervical spine: at C5-C6 zygapophyseal joint; second intermetacarpal space: dorsal aspect at 3cm from the knuckle between the second and third metacarpals) and one distant remote area (e.g., tibialis anterior: at the first third of the muscle belly). **Supplementary Figure** identifies the points for PPT assessment. The reliability of algometry has been found to be moderate (ICC 0.77, 95%CI 0.62-086) in LE.²⁹

Ultrasound Imaging Acquisition Protocol

All ultrasound images were acquired with a GE Logiq P9 device and a linear 6-15 MHz transducer ML-6-15-D (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The console settings were standard for all the acquisitions (Frequency=12 MHz, Gain=65 dB and Depth=3cm). All measurements were conducted following the European Society of Musculoskeletal Radiology guidelines.³⁰

For ultrasound measurements, the patient was sitting with elbow flexed 90°, forearm pronated and relaxed hand resting on the table. Tendon measurements were first obtained as follows: the probe was placed transversally to the axis of the forearm at the level

of the level of the capitellum of the humerus over the lateral epicondyle (**Fig. 1A**). The image was taken before the tendon inserts into the muscle fibres (**Fig. 2A**). Second, the probe was placed longitudinally (**Fig. 1B**) until visualizing of the apex of the lateral epicondyle at one end and the radial head at the other end (**Fig. 2B**). Finally, the probe was transversally moved distally from the head of the radius, until the posterior interosseous nerve located in the middle of the belly of the supinator muscle (**Fig. 1C**). At this level, the ECRB can be observed over the supinator muscle (**Fig. 2C**).

Ultrasound Measurements

An independent researcher codified, saved and, after exporting all images acquired to DICOM format, sent the files to the blinded examiner. All images were analyzed using the ImageJ offline DICOM software 1.8[®] (National Institute of Health, Bethesda, MD, USA, v.1.53a) by an assessor who was blinded to the subject's condition. For each point, three measurements were made, then the mean was obtained and used in the analyses. The following ultrasound measurements were taken from the common wrist extensors tendon in a transversal view:

1. Cross-Sectional Area: The contour of the wrist extensors tendon was measured by tracing a continuous line surrounding the hyperechoic tendon area (**Fig. 3A**).
2. Thickness: The measurement was conducted at the bisector of the line marking the width of the tendon. At that midpoint, a vertical line is drawn from the hyperechoic line corresponding to the bony surface of the humerus (the capitellum), to the upper limit of the tendon (not including the superior connective tissue) (**Fig. 3B**).
3. Tendon width: The measurement was obtained from the widest point of the tendon in its transverse section (**Fig. 3C**).

Additionally, tendon thickness was also calculated in a longitudinal view as follows: A

line of 1cm from the upper edge of the lateral epicondyle was horizontally placed to identify the point of assessment. At that point a vertical line from the upper edge of the tendinous tissue (not including superior connective tissue) to the hyperechoic line of the humerus was traced (**Fig. 3D**).

The following ultrasound measurements were taken from the ECRB in a transversal view:

1. Cross-sectional Area: The contour of the ECRB muscle was measured by tracing a continuous line along the inner edge of the hyperechoic line marking the edge of the muscle, not including the surrounding connective tissue (**Fig. 3E**).
2. Thickness: The measurement was conducted at the bisector of the line marking the width of the muscle. At that midpoint, a vertical line was drawn from the inner edge of the hyperechoic line marking the muscle, at its lower-end, to the inner edge of the upper part (**Fig. 3F**).
3. Muscle width: The measurement was obtained from the widest point of the muscle in its transverse section, with a horizontal line that goes from one end (internal edge of the hyperechoic line that surrounds the muscle) to the other end (**Fig. 3G**).

Finally, the supinator muscle imaging was obtained where the posterior interosseous nerve entered the muscle. At this point, a vertical line from the highest point of the radius (apex), from the hyperechoic line of the bony cortex, to the inner edge of the hyperechoic line marking the superior border of the supinator muscle, excluding connective tissue was drawn for assessing muscle thickness (**Fig. 3H**).

Krogh et al reported good intra-observer (ICC 0.76-0.81) and moderate inter-observer (ICC 0.45-0.65) reliability for ultrasound measurements.³¹ Further, a reliability study of our ultrasound measures was conducted with images from 10 subjects not included in the main analysis. Intra-examiner reliability was calculated from examiner

one evaluating the same images twice (one month apart) whereas inter-examiner reliability was calculated with two examiners evaluating the same images once. Intra-class correlation coefficients (ICC_{3,1} for intra-examiner reliability and ICC_{3,2} for inter-examiner reliability, calculated with a 2-way mixed model, consistency type) were calculated. Overall, intra-rater reliability was excellent (ICC_(3,1) 0.985, 95% CI 0.963-0.994) and inter-rater reliability was good (ICC_(3,2) 0.846, 95% CI 0.612-0.939).

Sample Size Calculation

Sample size calculations were conducted with G*Power software v.3.1 (Dusseldorf, Germany) and powered for PPTs and cross-sectional area (CSA), separately, to determine the best approximation. For PPTs, the sample size determination was based on detecting a moderate-large between-groups effect size of 0.75, a 2-tailed test, with an alpha level (α) of 0.05, and a desired power (β) of 90%. This determination generated a sample size of at least 30 subjects per group.

For CSA assessment, the sample size determination was based on detecting between-groups difference of 1mm, with a standard deviation of 1.5mm, power (β) of 90% and with an alpha level (α) of 0.05. This determination generated a sample size of at least 35 subjects per group.

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using SPSS software version 20.0 (Chicago, IL, USA). The statistical analysis was conducted at a 95% confidence level, and a P-value less than 0.05 was considered statistically significant. A normal distribution of data was verified using the Shapiro-Wilk test ($P > 0.05$). Separate two-way analysis of covariance (ANCOVA) with side (symptomatic/non-symptomatic in patients, dominant/non-dominant in controls) as the within-subject factor, group (patients, controls) as between-subject factor and gender as covariate were performed to determine differences

in PPTs and ultrasound measurements. If differences existed, the Bonferroni test was used for post-hoc comparison. The magnitude of effect size was determined by the partial eta-squared (η^2) as proposed by Cohen:³² small (0.01-0.059), medium (0.06-0.139) or large (>0.14). Finally, Pearson correlation tests (r) were used to identify the associations between PPTs and ultrasound measurements in the patient group.

Results

Participants

Forty-five subjects with lateral elbow pain were screened for eligible criteria from April to December 2022. After checking inclusion and exclusion criteria, 37 patients (43% women, mean age: 45.5 ± 9.5 years; height: 1.71 ± 0.1 m; weight: 72 ± 12.5 kg; BMI: 24.5 ± 2.8 kg/cm²) were included. Eight (18%) subjects were excluded: bilateral pain (n=4), previous whiplash (n=2), previous corticoid injection (n=1), cervical radiculopathy (n=1). Patients with LE exhibited a history of 13.5 (SD 5) months with symptoms, a mean pain intensity of 4.8/10 (SD 1.2), and a PRTEE score (moderate disability) of 52.4/100 (SD 17.4) points. All patients self-reported to be right-handed. Twenty-seven (72.9%) reported pain symptoms in the right (dominant) elbow, whereas the remaining ten (37.1%) reported pain symptoms in the left (non-dominant) elbow.

In addition, an aged- and sex-matched group of 37 pain-free controls (43% women, mean age: 45.0 ± 9.0 years; height: 1.72 ± 0.1 m; weight: 72 ± 10.5 kg; BMI: 24.4 ± 2.7 kg/cm²) was also included. All pain-free controls self-reported to be right-handed.

Pressure Pain Thresholds

The ANCOVA revealed significant between-groups differences for PPTs at all points: C5-C6 ($F=20.786$, $P<0.001$, $\eta^2=0.182$), lateral epicondyle ($F=57.585$, $P<0.001$, $\eta^2=0.369$), second intermetacarpal space ($F=17.418$, $P<0.001$, $\eta^2=0.167$), and tibialis

anterior ($F=9.711$, $P<0.001$, $\eta^2=0.123$). A significant effect of side was only found for PPT over the lateral epicondyle ($F=17.880$, $P<0.001$, $\eta^2=0.129$), but not for C5-C6 ($F=0.919$, $P=0.339$, $\eta^2=0.008$), second intermetacarpal space ($F=0.972$, $P=0.326$, $\eta^2=0.009$) or tibialis anterior ($F=0.652$, $P=0.421$, $\eta^2=0.008$). A significant group*side interaction was also found for PPT over the lateral epicondyle ($F=38.390$, $P<0.001$, $\eta^2=0.248$) and second intermetacarpal space ($F=6.156$, $P=0.014$, $\eta^2=0.055$), but not for C5-C6 ($F=2.793$, $P=0.097$, $\eta^2=0.019$) or tibialis anterior ($F=2.454$, $P=0.119$, $\eta^2=0.011$): subjects with LE exhibited bilateral lower PPTs at all assessed points ($P<0.001$) and also had lower PPTs at the lateral epicondyle and second intermetacarpal space at the symptomatic side when compared with the non-symptomatic side ($P<0.01$, **Table 1**).

The inclusion of gender as covariate in the ANCOVA revealed a significant interaction for PPTs at all points: lateral epicondyle ($F=25.077$, $P<0.001$, $\eta^2=0.200$), C5-C6 ($F=27.392$, $P<0.001$, $\eta^2=0.164$), second intermetacarpal space ($F=21.766$, $P<0.001$, $\eta^2=0.230$) or tibialis anterior ($F=30.117$, $P<0.001$, $\eta^2=0.292$): females overall exhibited lower PPTs than males.

Ultrasound Measurements of the Common Wrist Extensors Tendon

The ANCOVA revealed significant differences between groups for most measurements at the tendon of the common wrist extensors: thickness longitudinal view ($F=5.711$, $P=0.018$, $\eta^2=0.039$), CSA ($F=18.827$, $P<0.001$, $\eta^2=0.268$), width ($F=23.242$, $P<0.001$, $\eta^2=0.311$), except thickness at the transverse view ($F=0.180$, $P=0.672$, $\eta^2=0.001$). Further, a significant effect of side was also seen for thickness longitudinal view ($F=14.352$, $P<0.001$, $\eta^2=0.093$), CSA ($F=8.659$, $P=0.004$, $\eta^2=0.058$), and thickness transverse view ($F=12.055$, $P=0.001$, $\eta^2=0.079$), but not for width ($F=0.462$, $P=0.498$, $\eta^2=0.003$). Finally, group*side interaction was significant for

thickness longitudinal view ($F=6.714$, $P=0.011$, $\eta^2=0.046$), but not for CSA ($F=1.922$, $P=0.168$, $\eta^2=0.014$), thickness at the transverse view ($F=0.015$, $P=0.903$, $\eta^2=0.001$) or width ($F=2.980$, $P=0.086$, $\eta^2=0.021$): patients with LE exhibited higher CSA and width of the tendon bilaterally than controls ($P<0.01$) and also significant higher tendon thickness (longitudinal view) on the painful tendon when compared with the non-painful side ($P<0.01$, **Table 2**).

A significant effect of gender was observed for thickness longitudinal view ($F=3.991$, $P=0.048$, $\eta^2=0.028$), CSA ($F=9.093$, $P=0.003$, $\eta^2=0.061$), and width ($F=6.864$, $P=0.010$, $\eta^2=0.047$), but not for thickness at its transverse view ($F=0.565$, $P=0.453$, $\eta^2=0.004$) of the tendon: women exhibited higher values at these ultrasound measurements than males.

Ultrasound Measurements of the Extensor Carpi Radialis Brevis/Supinator Muscles

The ANCOVA did not reveal any significant group or side effect neither for CSA (group: $F=1.587$, $P=0.210$, $\eta^2=0.011$; side: $F=0.256$, $P=0.614$, $\eta^2=0.002$; group * side: $F=0.304$, $P=0.582$, $\eta^2=0.002$) and thickness (group: $F=0.228$, $P=0.634$, $\eta^2=0.002$; side: $F=1.973$, $P=0.148$, $\eta^2=0.017$; group*side: $F=1.215$, $P=0.272$, $\eta^2=0.009$) of the ECRB muscle nor for supinator thickness (group: $F=0.835$, $P=0.362$, $\eta^2=0.01$; side: $F=0.717$, $P=0.399$, $\eta^2=0.01$; group*side: $F=2.366$, $P=0.126$, $\eta^2=0.015$). The only significant finding was a group effect for ECRB width (group: $F=6.747$, $P=0.010$, $\eta^2=0.046$; side: $F=1.720$, $P=0.192$, $\eta^2=0.012$; group*side: $F=0.038$, $P=0.847$, $\eta^2=0.001$): patients with LE exhibited bilateral higher ECRB width than pain-free controls ($P<0.01$, **Table 3**).

A significant effect of gender was found for all measurements at the ECRB muscle: CSA ($F=8.782$, $P<0.001$, $\eta^2=0.388$), thickness ($F=13.307$, $P<0.001$, $\eta^2=0.276$), and width ($F=9.583$, $P<0.001$, $\eta^2=0.269$) and for supinator muscle thickness ($F=11.959$, $P<0.001$, $\eta^2=0.369$): women had higher values at these ultrasound

measurements than males.

Associations

A significant, but small, positive association between ECRB width and PPT at the lateral epicondyle ($r=0.341$, $P=0.041$) was found: the smaller the ECRB width, the lower the PPTs at the lateral epicondyle (the higher the sensitivity to pressure pain). No other significant association between PPTs and ultrasound measurements was observed.

Discussion

This study revealed bilateral widespread pressure pain hypersensitivity (lower PPTs) and morphological changes of the wrist extensor tendon, but not the ECRB or supinator muscle in people with LE. Pressure pain sensitivity and morphological changes were not associated. Our results further confirm the presence of altered nociceptive processing and a potential presence of structural changes in the wrist extensors tendon in LE, but they were not associated potentially representing two different phenomena.

Widespread Pressure Pain Hyperalgesia in Lateral Epicondylalgia

In this study, PPTs were significantly decreased bilaterally over the symptomatic, segmental-related, and remote distant areas in subjects with LE supporting the presence of widespread pain hypersensitivity as a manifestation of sensitization. Our results are similar to previous meta-analyses on the presence of local and segmentally-related pressure pain hyperalgesia.⁹⁻¹¹ Pooled differences of 144.3 kPa (95%CI -169.2 to -119.2) for PPTs within the painful area between patients with LE and pain-free controls have been reported.³³ Our results fall within this score range supporting that the identified between-groups differences were real. In fact, bilateral differences in PPT at the affected (elbow) and segmental-related area (second intermetacarpal space) showed large effect

sizes.

Nevertheless, widespread pain sensitivity observed in our study has not been supported by all previous studies,⁹⁻¹¹ probably due to the presence of subgroups of patients with LE. It is possible that the presence of widespread pressure pain sensitivity is present in a subgroup of subjects with LE. Thus, between-groups differences in PPTs over the tibialis anterior were smaller if compared with differences at the painful area, supporting that segmental-related (spinal cord) hyperalgesia is higher than centrally mediated (brainstem) in patients with LE.

Jespersen et al identified that subjects with LE may be grouped by pressure sensitivity and Doppler ultrasound since patients with greater inflammatory signs on the tendon exhibited higher pressure pain sensitivity.³⁴ Early identification of individuals with LE with higher sensitization levels could be crucial as sensitization is associated with persistently increasing disability after one-year of conservative treatment.³⁵

We also found that the symptomatic area exhibited higher hyperalgesia to pressure pain, supporting that the painful area represents a peripheral drive to initiate and maintain altered pain processing in LE. Again, higher pressure pain hypersensitivity over the lateral epicondyle is a common finding on LE.⁹⁻¹¹ In fact, previous studies have identified that the ECRB muscle exhibits the highest sensitivity to pressure pain (the lowest PPTs), either in experimentally-induced³⁶ or clinical-related lateral elbow-pain.⁷

Morphological Changes of Wrist Extensor Tendon and Muscle

According to current models of LE, the wrist extensors tendon represents the source of pain, accordingly, it would be expected that the presence of structural changes would exist. Previous studies have mainly investigated the presence of tendon neovascularization, a sign of qualitative tendon changes.^{14,15} Our study observed that

individuals with LE exhibited morphological structural changes, e.g., higher CSA, thickness, and width of the common wrist extensors tendon, particularly of the affected side, although the effect sizes were small to moderate. Further, some structural changes, e.g., increased CSA and width of the tendon were found bilaterally within the patient group, with large effect sizes. However, we do not know if these structural changes are the cause or consequence of the pain. In addition, we did not find morphological changes within the ECRB and supinator muscles which would support the tendon is the source of symptoms in LE, although these findings do not exclude the role of muscle nociception in LE as previously suggested.¹⁸ It is possible that muscle pain contributes to the sensory and motor clinical presentation of LE without the presence of morphological changes.^{37,38}

Sex Differences

Although discussing sex differences is beyond the scope of this paper, the interesting results deserve brief discussion. We observed that females exhibited lower PPTs but higher values in most US measurements than males. The fact that females are more sensitive than males is supported in former literature and physiological, cultural, or psychological factors are proposed for explaining sex differences in pain sensitivity.^{39,40} However, no previous study has investigated sex differences in tendon morphology. The fact that females showed higher values in US measurements was an unexpected finding. We can hypothesize that this finding could represent a protective factor against LE since the prevalence of this condition is higher in males than in females.¹ However, it should be noted that we observed greater tendon thickness on the painful side than the non-painful side in patients with LE, which would counter the protection hypothesis in women with LE. Future studies investigating if this sex difference in tendon/muscular thickness plays a role in LE or was just an incidental finding should be conducted.

Clinical Implications

The presence of altered nociceptive pain processing and structural changes in people with LE has several clinical implications. The presence of sensitization in some individuals with LE can explain the lack of long-term effects of several treatments or the heterogeneous results observed in different meta-analyses. Several meta-analyses have found low evidence for a short-term effect on pain and related-disability of treatment strategies such as manual therapy,⁴¹ or dry needling,⁴² in people with LE. Exercise is probably the approach showing the highest evidence for LE,⁴³ however, the heterogeneity in dosage of exercise programs make difficult extrapolation of the findings to all subjects with LE. In fact, not all subjects with musculoskeletal chronic pain respond positively to exercise, particularly those with an altered nociceptive pain processing.⁴⁴

Thus, management of LE should target both phenomena, i.e., altered nociceptive pain processing and possible structural changes, since no single intervention covers all aspects required. For instance, manual therapy can modulate nervous system, but it does not affect structural changes. In the same scenario, dry needling affects muscle pain but, again, it has no effect on muscle force.⁴⁵ On the other side, exercise can modify tendon structure, but its effects on nociceptive pain is relatively small. Hence, we proposed that in patients with LE showing sensitization, treatment needs to extend beyond local-tissue pathology (i.e., wrist extensors tendon) by incorporating strategies directed at normalizing altered nociceptive processing (if needed) since removing the peripheral drive (as it can be done with localized treatments e.g., joint mobilization or dry needling) may modulate the nervous system only partially. Therefore, treatment of LE should be multimodal and including bottom-up techniques (i.e., localized tissue-based approaches) and top-down techniques (i.e., central nervous system interventions).⁴⁶ Future clinical trials are needed to confirm this hypothesis.

Limitations

Finally, we should recognize some potential limitations to the study. First, the cross-sectional design does not permit to determine a cause-and-effect relationship between the observed findings and the evolution of LE. Second, although we calculated the sample size, studies with larger sample sizes are needed to further confirm the results. Third, we did not include psychological outcomes, e.g., mood disorders or kinesiophobia, which could have an effect on nociceptive processing.

Conclusion

This study revealed bilateral widespread hypersensitivity to pressure pain, as expressed by lower PPT in both symptomatic and distant pain-free areas, and structural morphological changes of the wrist extensors tendon, but not the ERCB or supinator muscle, in individuals with LE. Pressure sensitivity and structural morphological changes were not associated. Current results confirm the presence of altered nociceptive processing and the presence of structural tendon changes in patients with LE, but it seems that they represent two different phenomena of this pain condition.

References

1. Bot S, Van der Wall J, Terwee C, Van der Windt D, Bouter L. Course and prognosis of elbow complaints: a cohort study in general practice. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 1331-1336
2. Cook JL, Rio E, Purdan CR, Docking SI. Revisiting the continuum model of tendón pathology: what is its merit in clinical practice and research? *Br J Sports Med*, 2016; 50: 1187-91
3. Bisset L, Carty M, Smith A. Unilateral lateral epicondylalgia shows a pronociceptive pain profile: A case-control observational study. *Clin J Pain*, 2018; 34: 954-959.
4. Lim ECW, Sterling M, Vicenzino B. chronic lateral epicondylalgia does not exhibit mechanical pain modulation in response to noxious conditioning heat stimulus. *Clin J Pain*, 2017; 33:932-938.
5. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Drewes AM. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*, 2018; 22: 216-241.
6. Amiri M, Alavinia M, Singh M, Kumbhare D. Pressure pain threshold in patients with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil*, 2021; 100: 656-674.
7. Ruiz-Ruiz B, Fernández-de-las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Topographical pressure and thermal pain sensitivity mapping in patients with unilateral lateral epicondylalgia. *J Pain*, 2011; 12: 1040-8.
8. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Thermal hyperalgesia distinguishes those with severe pain and disability in unilateral lateral epicondylalgia. *Clin J Pain*,

- 2012; 28:595-601.
9. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana MJ, Cleland JA, Arias-Buría JL, Plaza-Manzano G. Evidence of bilateral localized, but not widespread, pressure pain hypersensitivity in patients with upper extremity tendinopathy/overuse injury: A systematic review and meta-analysis. *Phys Ther*, 2021; 101: pzab131
 10. Rio E, Sandler J, Cheng K, Moseley GL, Cook J, Girdwood M. Sensory processing in people with and without tendinopathy: A systematic review with meta-analysis of local, regional, and remote sites in upper- and lower-limb conditions. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2021; 51: 12-26.
 11. Previtali D, Mameli A, Zaffagnini S, Marchettini P, Candrian C, Filardo G. Tendinopathies and pain sensitisation: A meta-analysis with meta-regression. *Biomedicines*, 2022; 10: 1749.
 12. Ljung B, Alfredson H, Forsgren S. Neurokinin 1-receptors and sensory neuropeptides in tendon insertions at the medial and lateral epicondyles of the humerus: studies on tennis elbow and medial epicondylalgia. *J Orthop Research*, 2004; 22: 321-7
 13. Ljung B, Forsgren S, Friden J. Substance P and calcitonin gene related peptide expression at the extensor carpi radialis brevis muscle origin: Implications for the etiology of tennis elbow. *J Orthop Res*, 1999; 17: 554-9
 14. Heales LJ, Broadhurst N, Mellor R, Hodges PW, Vicenzino B. Diagnostic ultrasound imaging for lateral epicondylalgia: A case-control study. *Med Sci Sports Exerc*, 2014; 46: 2070-6
 15. Dones VC 3rd, Grimmer K, Thoires K, Suarez CG, Luker J. The diagnostic validity of musculoskeletal ultrasound in lateral epicondylalgia: a systematic review. *BMC Med Imaging*, 2014; 14: 10.

16. Rio E, Moseley L, Purdam C, Samiric T, Kidgell D, Pearce AJ, Jaberzadeh S, Cook J. The pain of tendinopathy: physiological or pathophysiological? *Sports Med*, 2014; 44: 9-23.
17. Chourasia AO, Buhr KA, Rabago DP, Kijowski R, Lee KS, Ryan MP, et al. Relationships between biomechanics, tendon pathology, and function in individuals with lateral epicondylitis. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2013; 43: 368-78
18. Slater H, Arendt-Nielsen L, Wright A, Graven-Nielsen T. Experimental deep tissue pain in wrist extensors: A model of lateral epicondylalgia. *Eur J Pain*, 2003; 7: 277- 88.
19. Erak S, Day R, Wang A. The role of supinator in the pathogenesis of chronic lateral elbow pain: a biomechanical study. *J Hand Surg Br*, 2004; 29: 461-4.
20. Palaniswamy V, Ng SK, Manickaraj N, Ryan M, Yelland M, Rabago D, Bisset L. Relationship between ultrasound detected tendon abnormalities, and sensory and clinical characteristics in people with chronic lateral epicondylalgia. *PLoS One*, 2018; 13: e0205171
21. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*, 2007; 370: 1453-57.
22. Rio EK, Mc Auliffe S, Kuipers I, Girdwood M, Alfredson H, Bahr R, Cook JL, Coombes B, Fu SN, Grimaldi A, de Vos RJ, Lewis JS, Maffulli N, Malliaras P, Magnusson SP, Oei EHG, Purdam CR, Rees JD, Scott A, Gravare Silbernagel K, Speed C, Akker-Scheek IVD, Vicenzino BT, Weir A, Wolf JM, Zwerver J. ICON PART-T 2019-International Scientific Tendinopathy Symposium Consensus:

- recommended standards for reporting participant characteristics in tendinopathy research (PART-T). *Br J Sports Med*, 2020; 54: 627-630.
23. Jensen MP, Turbner JA, Romano JM, Fisher L. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *Pain*, 1999; 83: 157-62
24. Gallego-Izquierdo T, Ruiz-Vindel J, Ferragut-Garcías A, Martínez-Merintero P, Montañez-Aguilera FJ, Noriega-Matanza C, et al. Adaptation and transcultural translation into Spanish of the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation Questionnaire. *J Orthop Res*, 2020; 38: 2601-2607.
25. MacDermid J. Update: The Patient-rated Forearm Evaluation Questionnaire is now the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation. *J Hand Ther*. 2005; 18: 407-10.
26. Rompe JD, Overend TJ, MacDermid JC. Validation of the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation Questionnaire. *J Hand Ther*, 2007; 20: 3-10.
27. Bateman M, Evans JP, Vuvan V COS-LET Authorship Group, et al. Development of a core outcome set for lateral elbow tendinopathy (COS-LET) using best available evidence and an international consensus process. *Br J Sports Med*, 2022; 56: 657-666
28. Nie H, Arendt-Nielsen L, Andersen H, Graven-Nielsen T. Temporal summation of pain evoked by mechanical stimulation in deep and superficial tissue. *J Pain*, 2005; 6: 348-355.
29. Smidt N, van der Windt DA, Assendelft WJ, Mourits AJ, Devillé WL, de Winter AF, Bouter LM. Interobserver reproducibility of the assessment of severity of complaints, grip strength, and pressure pain threshold in patients with lateral epicondylitis. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002; 83: 1145-50.
30. Martinoli C. Musculoskeletal ultrasound: technical guidelines. *Insights Imaging*, 2010; 1: 99-141.

31. Krogh T, Fredberg U, Christensen R, Stengaard-Pedersen K, Ellingsen T. Ultrasonographic assessment of tendon thickness, Doppler activity and bony spurs of the elbow in patients with lateral epicondylitis and healthy subjects: A reliability and agreement study. *Ultraschall Med*, 2013; 34: 468-74
32. Cohen J. Eta-squared and partial eta-squared in fixed ANOVA designs. *Educ Psychol Meas*, 1973; 33: 107-112.
33. Heales LJ, Lim EC, Hodges PW, Vicenzino B. Sensory and motor deficits exist on the non-injured side of patients with unilateral tendon pain and disability: Implications for central nervous system involvement: A systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*, 2014; 48: 1400-6.
34. Jespersen A, Amris K, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Bartels EM, Torp-Pedersen S, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Assessment of pressure-pain thresholds and central sensitization pain in lateral epicondylalgia. *Pain Med*, 2013; 14: 297-30
35. Roh YH, Gong HS, Baek GH. The prognostic value of pain sensitization in patients with lateral epicondylitis. *J Hand Surg Am*, 2019; 44: 250.e1-250.e7.
36. Fernández-Carnero J, Binderup AT, Ge HY, Fernández-de-las-Peñas C, Arendt-Nielsen L, Madeleine P. Pressure pain sensitivity mapping in experimentally induced lateral epicondylalgia. *Med Sci Sports Exerc*, 2010; 42: 922-927.
37. Heales LJ, Bergin MJG, Vicenzino B, Hodges PW. Forearm muscle activity in lateral epicondylalgia: A Systematic review with quantitative analysis. *Sports Med*, 2016; 46: 1833-1845.
38. Slater H, Arendt-Nielsen L, Wright A, Graven-Nielsen T. Sensory and motor effects of experimental muscle pain in patients with lateral epicondylalgia and controls with delayed onset muscle soreness. *Pain*, 2005; 114: 118-30.

39. Li JXL, Wang X, Henry A, Anderson CS, Hammond N, Harris K, Liu H, Loffler K, Myburgh J, Pandian J, Smyth B, Venkatesh B, Carcel C, Woodward M. Sex differences in pain expressed by patients across diverse disease states: individual patient data meta-analysis of 33,957 participants in 10 randomized controlled trials. *Pain*, 2023; 164: 1666-1676
40. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci*, 2012; 13: 859-66.
41. Lucado AM, Dale RB, Vincent J, Day JM. Do joint mobilizations assist in the recovery of lateral elbow tendinopathy? A systematic review and meta-analysis. *J Hand Ther*, 2019; 32: 262-276.
42. Navarro-Santana MJ, Sanchez-Infante J, Gómez-Chiguano GF, Cleland JA, Lópezde- Uralde-Villanueva I, Fernández-de-las-Peñas C, Plaza-Manzano G. Effects of trigger point dry needling on lateral epicondylalgia of musculoskeletal origin: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*, 2020; 34: 1327-1340.
43. Yoon SY, Kim YW, Shin IS, Kang S, Moon HI, Lee SC. The beneficial effects of eccentric exercise in the management of lateral elbow tendinopathy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*, 2021; 10: 3968
44. Ferro Moura Franco K, Lenoir D, Dos Santos Franco YR, Jandre Reis FJ, Nunes Cabral CM, Meeus M. Prescription of exercises for the treatment of chronic pain along the continuum of nociplastic pain: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain*, 2021; 25: 51-70.
45. Mansfield CJ, Vanetten L, Willy R, di Stasi S, Magnussen R, Briggs M. The effects of needling therapies on muscle force production: A systematic review and metaanalysis. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2019; 49: 154-170.
46. Louw A, Nijs J, Puentedura EJ. A clinical perspective on a pain neuroscience

education approach to manual therapy. *J Man Manip Ther*, 2017; 25: 160-168.

Legend of Figures

Figure 1: Ultrasound probe location for evaluation of the common wrist extensors tendon in a transversal (A) and longitudinal (B) view, and of the extensor carpi radialis brevis (ECRB) and supinator muscles (C)

Figure 2: Ultrasound image of the common wrist extensors tendon in a transversal (A) and longitudinal (B) view, and of the extensor carpi radialis brevis (ECRB) and supinator muscles (C)

Figure 3: Calculation of the cross-sectional area (A), thickness (B) and width (C) of the common wrist extensors tendon in a transversal view; tendon thickness in a longitudinal view (D); cross-sectional area (E), thickness (F) and width (G) of the extensor carpi radialis brevis (ECRB), and thickness of the supinator muscle (H)

Legend of Supplementary Figure

Supplementary Figure: Pressure pain threshold (PPT) points of assessment: lateral epicondyle (A); second intermetacarpal space (B); tibialis anterior muscle (C); C5-C6 zygapophyseal joint (D).

Table 1: Differences in Pressure Pain Thresholds over the Cervical Spine, Lateral Epicondyle, Second Intermetacarpal Space and Tibialis Anterior between Patients with Lateral Epicondylalgia and Healthy Controls

	C5-C6 Zygapophyseal Joint*	Lateral Epicondyle*#	Second Intermetacarpal Space*#	Tibialis Anterior*
Patients with lateral epicondylalgia				
Affected side	393.6 (114.8) kPa (95% CI 355.3 - 431.9)	335.8 (142.6) kPa (95% CI 288.2 - 383.3)	518.4 (180.9) kPa (95% CI 458.0 - 578.7)	832.9 (249.6) kPa (95% CI 749.7 - 916.1)
Non-affected side	442.1 (111.8) kPa (95% CI 404.9 - 479.4)	603.4 (188.9) kPa (95% CI 540.4 - 666.4)	607.9 (172.9) kPa (95% CI 550.3 - 665.6)	921.2 (238.6) kPa (95% CI 841.6 - 1000.8)
Healthy Controls				
Dominant side	508.6 (113.1) kPa (95% CI 470.9 - 546.3)	689.6 (143.6) kPa (95% CI 641.8 - 737.5)	690.3 (135.4) kPa (95% CI 645.1 - 735.5)	1002.3 (193.7) kPa (95% CI 937.7 - 1066.8)
Non-dominant side	495.4 (109.3) kPa (95% CI 459.0 - 531.9)	639.1 (144.5) kPa (95% CI 590.9 - 687.3)	651.7 (133.4) kPa (95% CI 607.2 - 696.2)	974.0 (218.8) kPa (95% CI 901.1 - 1046.9)

Values (kPa) are expressed as mean (standard deviation) (95% confidence interval)

* Significant differences between patients and controls (two-way ANCOVA test)

Significant differences between the symptomatic and non-symptomatic side and also bilaterally to healthy controls (two-way ANCOVA test)

Table 2: Differences in Cross-Sectional Area (CSA), Thickness and Width of the Common Wrist Extensors Tendon between Patients with Lateral Epicondylalgia and Healthy Controls

	TENDON THICKNESS* # (longitudinal view)	TENDON CSA* (transverse view)	TENDON THICKNESS (transverse view)	TENDON WIDTH* (transverse view)
Patients with lateral epicondylalgia				
Affected side	4.9 (0.6) mm (95% CI 4.7 - 5.2)	43.8 (9.0) mm ² (95% CI 40.8 - 46.8)	4.7 (0.7) mm (95% CI 4.4 - 4.9)	19.8 (2.7) mm (95% CI 18.8 - 20.7)
Non-affected side	4.3 (0.7) mm (95% CI 4.1 - 4.5)	38.2 (7.9) mm ² (95% CI 35.5 - 40.8)	4.1 (0.6) mm (95% CI 3.9 - 4.3)	18.7 (2.9) mm (95% CI 17.7 - 19.6)
Healthy Controls				
Dominant side	4.4 (0.6) mm (95% CI 4.2 - 4.6)	32.6 (6.5) mm ² (95% CI 30.4 - 34.8)	4.7 (1.4) mm (95% CI 4.2- 5.2)	15.4 (2.9) mm (95% CI 14.4 - 16.4)
Non-dominant side	4.3 (0.5) mm (95% CI 4.1 - 4.5)	30.6 (7.6) mm ² (95% CI 28.1 - 33.2)	4.2 (0.6) mm (95% CI 4.0 - 4.4)	15.9 (2.1) mm (95% CI 15.2 - 16.6)

Values (kPa) are expressed as mean (95% confidence interval)

* Significant differences between patients and controls (two-way ANCOVA test)

Significant differences between the symptomatic and non-symptomatic side and also bilaterally to healthy controls (two-way ANCOVA test)

Table 3: Differences in Cross-Sectional Area (CSA), Thickness and Width of Extensor Carpi Radialis Brevis and supinator muscle thickness between Patients with Lateral Epicondylalgia and Healthy Controls

	MUSCLE CSA	MUSCLE THICKNESS	MUSCLE WIDTH*	SUPINATOR THICKNESS
Patients with lateral epicondylalgia				
Affected side	206.0 (63.6) mm ² (95% CI 184.8 - 227.2)	7.8 (1.9) mm (95% CI 7.2 - 8.4)	29.3 (3.8) mm (95% CI 28.0 - 30.6)	4.9 (1.2) mm (95% CI 4.6 - 5.4)
Non-affected side	198.0 (60.9) mm ² (95% CI 177.7 - 218.3)	6.9 (2.0) mm (95% CI 6.2 - 7.6)	30.1 (3.2) mm (95% CI 29.0 - 31.1)	5.1 (1.4) mm (95% CI 4.6 - 5.6)
Healthy Controls				
Dominant side	188.6 (61.) mm ² (95% CI 168.2 - 208.9)	7.3 (1.8) mm (95% CI 6.7 - 7.9)	27.8 (4.6) mm (95% CI 26.3- 29.3)	5.5 (1.3) mm (95% CI 5.0- 5.9)
Non-dominant side	188.9 (53.5) mm ² (95% CI 171.0 - 206.7)	6.9 (1.7) mm (95% CI 6.4 - 7.5)	28.4 (3.6) mm (95% CI 27.2 - 29.6)	5.0 (1.2) mm (95% CI 4.6- 5.4)

Values (kPa) are expressed as mean (95% confidence interval)

* Significant differences between patients and controls (two-way ANCOVA test)

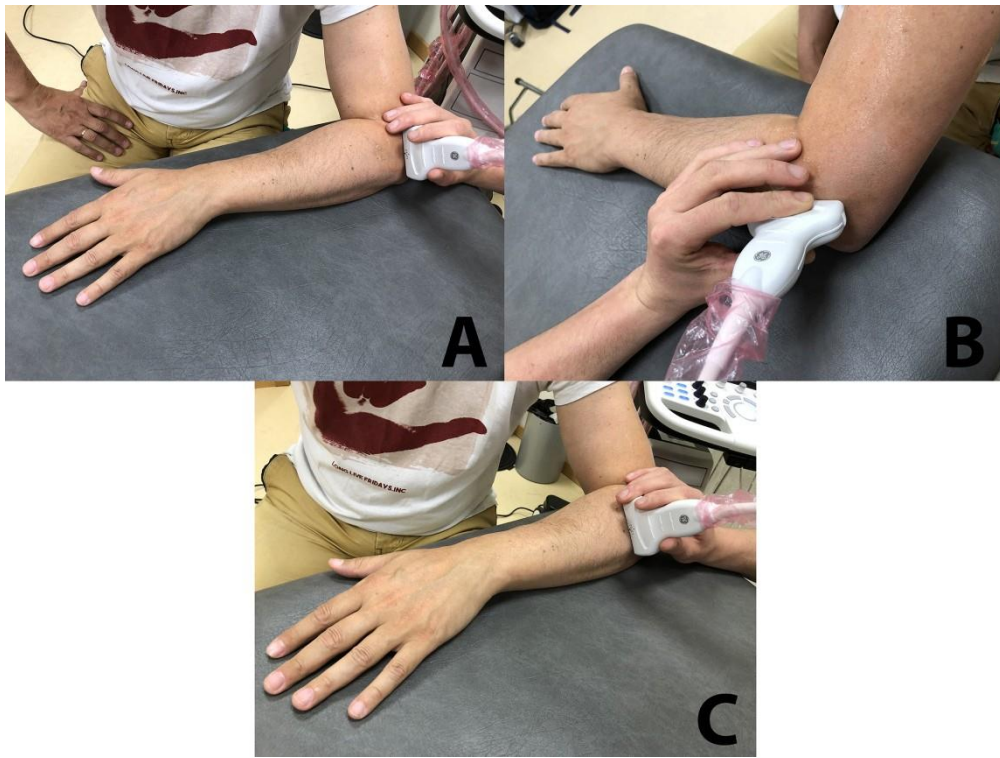


Figure 1

199x150mm (300 x 300 DPI)

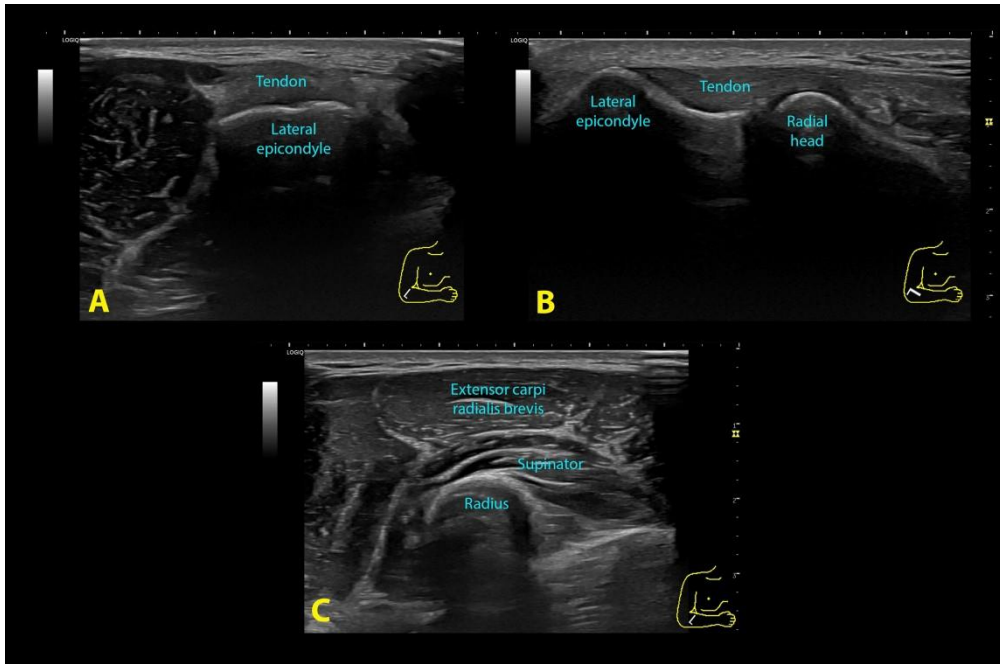


Figure 2

500x330mm (300 x 300 DPI)

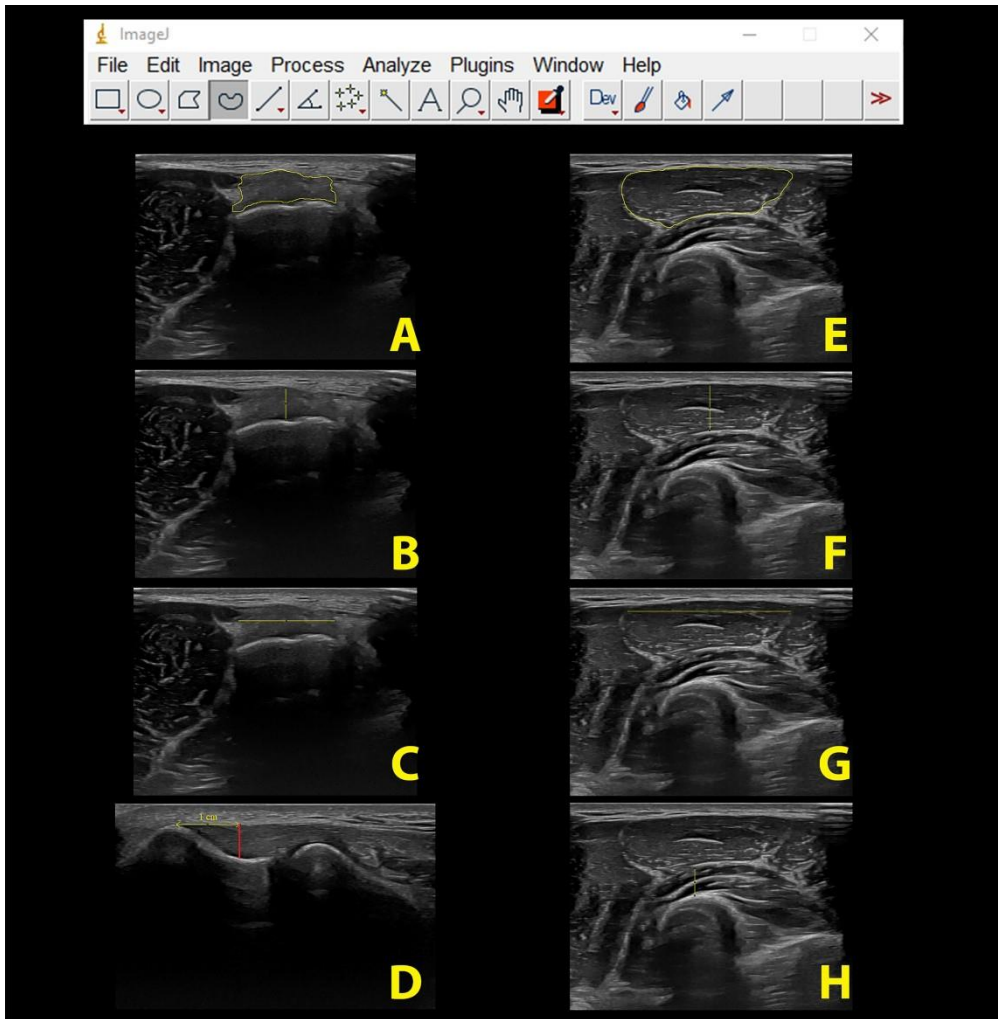


Figure 3

299x304mm (300 x 300 DPI)

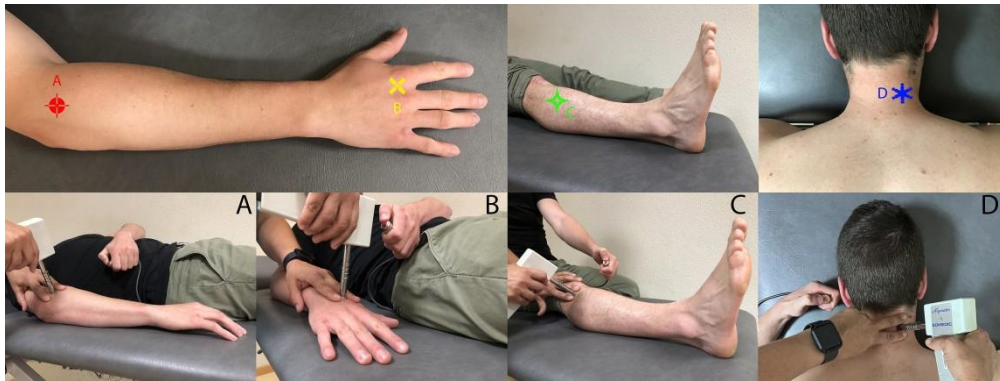


Figure 4

250x94 mm (300 x 300 DPI)

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *case-control studies*

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	1
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	3-4
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	4-5
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	5
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	5
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls	5-6
		(b) For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	5-6
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	6-9
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	6-9
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	6-9
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	9
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	6-9
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	9-10
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	9-10
		(c) Explain how missing data were addressed	
		(d) If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	9-10
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	10
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	10
		(c) Consider use of a flow diagram	
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	10
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	10
Outcome data	15*	Report numbers in each exposure category, or summary measures of	10-13

Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	10-13
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	10-13
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	10-13
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	10-13
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	14
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	18
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	14-17
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	14-17
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if	N/A

*Give information separately for cases and controls.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>

5. Discusión

5.1. CARACTERIZACIÓN DEL DOLOR Y EPICONDILALGIA

Los procesos subyacentes al dolor musculoesquelético, y en concreto a la epicondilalgia, no son del todo conocidos. Aun así, en este caso parece que este tipo de dolencias tienen un componente principal de dolor nociceptivo. De hecho Bisset et al. (2018) reflejaron que el paciente con epicondilalgia tiene un perfil pro-nociceptivo. Aun así, otras investigaciones muestran la posibilidad de encontrar, en pacientes con tendinopatías, síntomas asociados a procesos de sensibilización (Jespersen et al., 2013; Wheeler, 2019) o incluso relacionados con características neuropáticas del dolor (Wheeler, 2022).

Los resultados del estudio 1 muestran que el 16% de los pacientes con epicondilalgia presentaban una puntuación en el cuestionario de sensibilización central (CSI) que sugería la presencia de síntomas asociados a sensibilización central. A su vez, un 35% de los pacientes mostraban una puntuación en el cuestionario S-LANSS que sugería la presencia de dolor de características neuropáticas. De hecho, ambos tipos de síntomas se encontraban relacionados, ya que el cuestionario S-LANSS fue la única variable que influía o contribuía al CSI en el análisis de regresión, explicando el 26,8% de la varianza. También se vio que el cuestionario CSI y el umbral de dolor a la presión en el epicóndilo lateral contribuían a la puntuación del S-LANSS, explicando el 33,4% de la varianza. Estos resultados muestran que los síntomas asociados a la sensibilización y los síntomas neuropáticos están moderadamente relacionados entre ellos, y que además esta hipersensibilidad local del epicóndilo afecto se asoció con las características neuropáticas del dolor en pacientes con epicondilalgia.

5.1.1. Características asociadas a sensibilización central en la epicondilalgia.

La existencia de diferentes presentaciones clínicas en los pacientes con epicondilalgia podría explicarse por la existencia de distintos grupos de pacientes, cada uno caracterizado por una serie de factores o mecanismos que influirán en su fisiopatología. Así, puede haber pacientes cuyo dolor pueda estar más relacionado con síntomas asociados a la sensibilización, como hemos visto en el presente estudio, en el que se ha identificado a un 16% de pacientes que mostraban síntomas asociados a la sensibilización central. Estos pacientes mostraron una puntuación media de 46,5 puntos en el CSI, valor que queda relativamente cercano al punto de corte de 40 puntos que suele utilizarse para determinar la presencia de sensibilización central, pero quedando alejado de otras puntuaciones obtenidas en estudios en otros cuadros de dolor, como la fibromialgia, que llegan hasta los 60 puntos (Valera-Calero et al., 2022).

Nuestros resultados son similares a los observados por Wheeler (2019), que encontró que un 20-25% de los pacientes con tendinopatías crónicas de miembro inferior mostraba síntomas asociados a sensibilización central. Estos resultados están en concordancia con una investigación previa en la que proponían la clasificación de los pacientes con epicondilalgia en grupos según su grado de sensibilización, obteniendo subgrupos de diferente duración del dolor y diferentes grados de sensibilización según la hipersensibilidad al dolor y la afectación ecográfica, evaluada mediante la tecnología Power Doppler (Jespersen et al., 2013).

Esta caracterización de los diferentes tipos de pacientes puede ser interesante también para la evaluación y el pronóstico del paciente, ya que algunos autores han mostrado que la presencia de sensibilización en las fases iniciales de la epicondilalgia se correlacionaba con la severidad y la duración de los síntomas iniciales, y fue asociado

con un aumento persistente de la discapacidad tras un año de tratamiento conservador (Roh et al., 2019).

Estos hallazgos pueden ser de interés a nivel clínico a la hora de realizar un pronóstico más certero de un paciente, así como para elegir las mejores herramientas para el manejo del paciente. En este sentido, se podría plantear la hipótesis de que la presencia de grupos con diferentes grados de alteración del procesamiento del dolor y sensibilización podría explicar los resultados tan heterogéneos observados en cuanto a la sensibilidad generalizada al dolor por presión que se observa en los meta-análisis (Previtali et al., 2022; Rio et al., 2021). Por otro lado, parece que las características o hallazgos neurofisiológicos (como los umbrales de dolor a la presión) y los hallazgos basados en la presencia de síntomas asociados (como el CSI) representan dos dimensiones diferentes subyacentes a la sensibilización, que formarán parte del complejo y multifactorial sistema del dolor. De esta forma, ambas dimensiones podrían usarse de forma combinada para la identificación de esta posible sensibilización a la hora de evaluar y subclasificar pacientes con dolor crónico.

El uso de cuestionarios para la evaluación de la presencia de sensibilización central ha sido amplio en dolor musculoesquelético crónico (Neblett et al., 2013), como por ejemplo en endometriosis (Orr et al., 2022), supervivientes de cáncer de mama (Hurth et al., 2021) o en pacientes con dolor post-COVID (Fernández-de-las-Peñas et al., 2023). Por otro lado, en patologías como las tendinopatías su uso es muy escaso. Ningún estudio anterior ha aplicado el cuestionario CSI en pacientes con epicondilalgia como indicador indirecto de los síntomas asociados a la sensibilización, así como para valorar la posible asociación con los resultados de la sensibilidad al dolor.

Aun así, hay que tener en cuenta que el uso aislado del CSI para inferir o evaluar la presencia de sensibilización central en personas con dolor crónico no es recomendable

(Hendriks et al., 2020). El fundamento de esta recomendación se basa en que este cuestionario parece solaparse con constructos psicológicos en mayor medida que con los resultados psicofísicos, específicamente con la sensibilidad al dolor por presión (Nijs & Huysmans, 2022). Además, recientemente se ha mostrado en un meta-análisis que el CSI no presenta correlaciones con mediciones experimentales de la sensibilidad o umbrales de dolor (Adams et al., 2023). En este sentido, nuestro estudio no ha observado una asociación entre el CSI y variables psicofísicas (como los umbrales de dolor a la presión) en pacientes con epicondilalgia. Como se ha mostrado, estos hallazgos son similares a estudios previos que muestran que el CSI no tiene correlación con las mediciones experimentales (Adams et al., 2023).

Por otro lado, se ha identificado previamente que la sensibilidad mecánica no se asocia de forma lineal con las variables clínicas como la intensidad del dolor o la discapacidad asociada en diversos procesos de dolor crónico (Hübscher et al., 2013). Por lo tanto, parece que estas mediciones psicofísicas no se asocian directamente a las variables clínicas y, de nuevo, podrían representar dos aspectos diferentes del espectro del dolor.

5.1.2. Características neuropáticas del dolor en la epicondilalgia.

Como se ha mostrado en el estudio 1, existen pacientes con epicondilalgia que presentan sintomatología asociada a características neuropáticas, encontrando un 35% de los pacientes según la puntuación en el cuestionario S-LANSS. Este resultado es ligeramente inferior al observado en otra investigación que mostró que casi el 50% de pacientes con tendinopatía lateral de codo reportaban características de dolor neuropático (Wheeler, 2022). Una posible explicación a esta diferencia es que los pacientes incluidos por Wheeler mostraban unas características clínicas de mayor gravedad, como una mayor

intensidad del dolor o una mayor duración del dolor, en comparación con la muestra evaluada en el estudio. Por ello, es posible que, en pacientes con mayor severidad de síntomas, el fenotipo del dolor adquiriera algunas de las características de dolor neuropático.

Históricamente las tendinopatías han sido consideradas prácticamente hasta la actualidad como procesos de características nociceptivas, aunque las últimas investigaciones comienzan a mostrar otros fenotipos, como la presencia de un componente neuropático o las alteraciones del procesamiento citadas anteriormente. La existencia de sintomatología o características neuropáticas del dolor ha sido observada previamente en pacientes con dolor crónico, y se ha sugerido que es estable y se mantiene a lo largo del tiempo (Giske et al., 2009). Existen en la literatura diversos estudios que han observado la presencia de síntomas asociados a procesos neuropáticos en pacientes con dolor de origen músculo-esquelético, como en patología del manguito rotador del hombro (Takeuchi et al., 2023) o en la artrosis de rodilla (Moss et al., 2018). Aun así, el hecho de que un tercio de los pacientes con epicondilalgia de nuestro estudio presentaran características neuropáticas no significa que su diagnóstico sea el de un dolor neuropático, ya que para este diagnóstico se requieren pruebas objetivas. De acuerdo con la IASP, el dolor neuropático se caracteriza por: 1, una lesión o enfermedad identificable del sistema nervioso somatosensorial; 2, un dolor limitado a una distribución neuroanatómica plausible; y 3, un examen clínico con hallazgos positivos así como hallazgos en pruebas de imagen y/o laboratorio (Scholz et al., 2019). Nosotros no incluimos ninguna prueba objetiva que confirmase la lesión del sistema nervioso somatosensorial. Además, pueden darse ciertas afectaciones neurales que no se pueden considerar como dolor neuropático, aunque el tejido nervioso esté implicado en ese dolor (inflamación neurogénica).

Por otro lado, se ha mostrado que la disminución del umbral de dolor a la presión en el epicóndilo (hiperalgesia primaria) se asoció con la presencia de síntomas

neuropáticos, en concordancia con lo mostrado en otras investigaciones como la de Moss et al., (2018), que encontraron que la presencia de síntomas neuropáticos en la artrosis de rodilla se relacionaba con una mayor hiperalgesia mecánica. Estos hallazgos van en consonancia con lo expuesto por estos autores, en relación a que la duración y la magnitud del impulso periférico podría ser un factor relevante que pueda contribuir a desarrollar un dolor neuropático, así como a la alteración del procesamiento nociceptivo (Moss et al., 2018).

Finalmente, la presencia de una asociación moderada entre los síntomas neuropáticos y los síntomas asociados a sensibilización central podría sugerir que ambas sintomatologías están correlacionadas en pacientes con epicondilalgia. A nivel clínico lo que parece realmente interesante es el reconocimiento de estos subgrupos de pacientes con epicondilalgia que muestran síntomas asociados a la sensibilización o a procesos neuropáticos, ya que requerirán una atención especial y diferentes estrategias de manejo según sus características (Nijs et al., 2019). De esta forma, en aquellos pacientes con epicondilalgia en los que exista un proceso de sensibilización central, las intervenciones terapéuticas tendrán como objetivo mejorar la funcionalidad e ir más allá del tejido periférico e incluir maniobras que integren técnicas de terapia manual con ejercicio y abordaje cognitivo.

5.2. AFECTACIÓN DEL NERVIOS RADIAL Y EPICONDILALGIA

Los resultados del estudio 2 muestran la existencia de una sensibilidad mecánica y cambios estructurales en el nervio radial de los pacientes con epicondilitis. Estos cambios parecen indicar que, en los pacientes con dolor lateral de codo, el nervio radial del lado afecto presenta un grosor o área de sección transversal mayor que el de la extremidad contralateral, en comparación con sujetos sanos.

5.2.1. Hiperalgia mecánica en el nervio radial en la epicondilitis.

Uno de los hallazgos encontrados en este estudio es la presencia de una hiperalgia mecánica en el recorrido del nervio radial del lado afecto. Así, se ha visto que los umbrales de dolor a la presión evaluados en los tres niveles del recorrido del nervio radial (surco radial, arcada de Frohse y tabaquera anatómica) fueron menores en el lado afecto comparado con el lado contralateral y que en ambas extremidades superiores de los sujetos sanos. Así, como se muestra en los resultados, se ha visto que hay diferencias de más de 100kPa entre el lado afecto y el lado contralateral, así como entre ambos lados en sujetos sanos. Estos resultados sugieren una mecano-sensibilidad aumentada (o alterada) a lo largo del recorrido del nervio radial en pacientes con epicondilitis.

Algunos autores han mostrado un aumento de esta mecano-sensibilidad neural en el nervio radial de pacientes con epicondilitis (Wright et al., 1994; Yaxley & Jull, 1993). Sin embargo, estos autores no incluyeron grupos control por lo que la comparativa entre ambos lados de los pacientes no confirma la presencia de una alteración nociceptiva. Otros autores han mostrado la presencia de sensibilización periférica y central manifestada en hiperalgia mecánica del nervio radial en pacientes con epicondilitis,

mostrando además correlación negativa entre los umbrales de dolor a la presión y la intensidad del dolor, así como con la duración de los síntomas (Fernández-de-las-Peñas et al., 2010). Por ello, es posible que el nervio radial sea deba considerar una estructura importante en el inicio y mantenimiento del proceso de dolor en pacientes con epicondilitis (Bove & Light, 1997). Aun así, la hipótesis de la influencia del tejido neural en la patogénesis del dolor lateral de codo no implica la necesidad de reconocer este proceso como dolor neuropático, sino que este tejido neural es un contribuyente más (así como un conductor) dentro del procesamiento alterado del dolor.

La hiperalgesia encontrada a lo largo del territorio inervado del nervio radial podría ser resultado de ciertos mecanismos generados a nivel central, como resultado de una mayor capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas a estímulos que no son nocivos, pero que en el caso de los pacientes pueden generar dolor (Woolf, 2007). Aun así, los resultados observados en este estudio muestran esta hipersensibilidad a la presión en el lado afecto, en comparación con el lado no afecto y sujetos sanos, lo que parece indicar que los mecanismos que influyen en el proceso son de origen periférico (más que central o al menos parece que está mediado en menor medida por mecanismos centrales). En este sentido, existen estudios realizados en otras regiones o en otras entidades de dolor que muestran esta sensibilización generalizada del tejido neural, y que se consideran como un signo de la hiper-excitabilidad del SNC, como en pacientes con dolor de la fascia plantar (Plaza-Manzano et al., 2019) o con cefalea de tipo tensional (Caamaño-Barrios et al., 2020).

Gürçay et al. (2016) exponen que una posible causa de la afectación del nervio radial (aunque no genere neuropatía clara) puede ser el sobreuso del lado afecto y/o ciertos procesos de curación de otras estructuras próximas como el tendón de la musculatura extensora del codo que pueden comprimir de forma dinámica o intermitente dicho nervio, generando este tipo de procesos patológicos. En relación con esta hipótesis,

algunos autores han observado esta alteración de la mecano-sensibilidad en cuadros de dolor músculo-esquelético asociados a movimientos repetitivos, como la enfermedad de Quervain, epicondialgia y la tendinopatía de hombro (Dilley et al., 2005). Así, proponen que estos esfuerzos mantenidos en el tiempo generan estrés tisular que afectan tanto a estructuras músculo-esqueléticas como a estructuras nerviosas. Elliott et al. (2008) mostraron, en un modelo animal con ratas, que realizar una tarea reiterada de fuerza leve con las extremidades superiores durante un tiempo mantenido (3 meses) generaba un aumento de macrófagos, interleucinas, células inmunes y TNF- α en el nervio mediano. Este hallazgo indica que con dicha tarea se puede inducir una inflamación leve de bajo grado en el tejido nervioso periférico, un aumento neuroquímico en el asta dorsal de la médula, así como una disminución del control motor fino durante esa tarea. En este sentido, Barbe & Barr (2006) recalcan que los microtraumatismos generados en el tejido por tareas repetitivas pueden llevar a lesiones tisulares mecánicas que lleven a inflamación local y puede que una inflamación sistémica de bajo grado, seguido por cambios tisulares fibróticos y estructurales. Estos hallazgos, por tanto, podrían explicar los cambios sensoriales que se han observado en nuestra investigación.

La influencia del nervio radial en la epicondialgia ya ha sido sugerida en la literatura. Bordachar (2019) propuso un modelo teórico de la fisiopatología de la epicondialgia en la que el proceso comienza como resultado de factores mecánicos y/o psicosociales los cuales van a generar un aumento excesivo de la actividad neuronal y con ello la consiguiente pérdida de la regulación de la homeostasis desde los nociceptores que provienen del nervio radial. Esta alteración llevará a una ramificación o amplificación de las terminaciones nerviosas libres y a la liberación mantenida de neuropéptidos, tanto a nivel periférico en los tejidos inervados por el nervio radial, así como a nivel central y espinal. Así, estos estresores van a estimular los nociceptores, normalmente por la sobrecarga de las fibras de contracción lenta y la isquemia generada en el músculo. Esto

va a generar un empeoramiento del dolor, de la fatigabilidad muscular, así como el empeoramiento o alteración de los procesos reparativos a nivel músculo-tendinoso. Bordachar (2019) expresa la idea de que la epicondilalgia no debería ser entendida como una tendinopatía, sino como una “disfunción primaria del sistema nervioso”. Así, el tendón extensor común, la musculatura extensora y los tejidos blandos implicados son elementos adicionales que pueden tener un rol secundario en este proceso, y que intentar reconocer una estructura específica como la fuente de dolor inicial puede ser difícil. Muchos autores han propuesto la importancia de la musculatura y el tendón extensor en la fisiopatología de la epicondilalgia (Coombes et al., 2009). Aun así, con los hallazgos de nuestro estudio y la literatura mostrada, parece importante reconocer la importancia del tejido nervioso en la fisiopatología de esta dolencia. Así, los resultados mostrados sugieren que la nocicepción desde el nervio radial puede estar relacionada con el dolor de codo, y no solo por la nocicepción generada desde tejidos musculo-tendinosos del codo, sino que la activación de procesos inflamatorios en la zona puede irritar los tejidos neurales y podrían sensibilizar los nociceptores (fibras C) del nervi nervorum (ver apartados 5.2.3).

Otro dato interesante fue que el análisis de la covarianza reflejó una interacción entre el sexo femenino y los umbrales de dolor a la presión en los tres puntos evaluados, lo que sugiere que las mujeres presentan umbrales de dolor a la presión más bajos que los hombres en ambos grupos (pacientes y controles). Este hallazgo podría sugerir que existen diferencias de sexo en relación con el procesamiento del dolor, lo que ha sido estudiado ampliamente y sigue siendo estudiado en la actualidad, ya que no se conoce completamente esta relación. En este sentido, se ha visto que existen diferencias en la sensibilidad al dolor entre hombres y mujeres (Racine et al., 2012), aunque no se conocen exactamente las causas. También se ha encontrado que procesos como la hiperalgesia secundaria, alodinia y sumación temporal aparecen más marcadamente en mujeres,

aunque las causas no son del todo claras. Además, estos autores señalan que es posible que las mujeres presenten un sistema modulador descendente del dolor (sistema inhibitorio endógeno) menos eficiente que los hombres. Igualmente, se ha mostrado que existen múltiples factores que pueden influir en estas diferencias entre sexos, desde factores biológicos como el sistema hormonal, a factores psicosociales como las estrategias de afrontamiento del dolor o la exposición temprana al dolor (Bartley & Fillingim, 2013).

5.2.2. Alteraciones morfológicas del nervio radial en la epicondilalgia.

En los últimos años ya se habían realizado investigaciones que evaluaban algunos cambios estructurales del nervio radial en pacientes con epicondilalgia, mostrando cambios como una mayor área de sección transversal tanto a nivel del surco radial como de la fosa antecubital del codo. La presencia de un engrosamiento del nervio radial en los pacientes con epicondilalgia haría sospechar de la presencia de inflamación neurogénica (Abhimanyu et al., 2021; Gürçay et al., 2016).

Las mediciones realizadas en estudios previos se han basado en la estructura nerviosa en la imagen ecográfica, con un protocolo similar a los utilizados en esta investigación. Para dicha medición, la mayoría de autores toman como referencia el borde interno de la línea hiperecoica que representa el tejido conjuntivo que rodea al nervio (Abhimanyu et al., 2021; de la Cruz Torres, 2020), es decir, que no se tiene en cuenta el tejido conjuntivo que rodea al nervio para la medición de su grosor. Este tipo de evaluación es la que se ha denominado en el Estudio 2 como medición intra-neural, y es la más utilizada en los estudios de medición ecográfica del área del nervio radial ya que correspondería al propio tejido neural excluyendo las vainas conjuntivas que rodean dicha estructura. La medición del área intra-neural mostró que el área del tejido neural es mayor

en el lado afecto, comparándolo tanto con el no afecto como con ambos lados en los sujetos control. Estos resultados están en concordancia con los valores encontrados en investigaciones previas, como la realizada por de la Cruz Torres (2020) en la que se mostró un área del nervio afecto de 7,4 (0,1) mm² y de 5,6 (0,1) mm² en el lado no afecto, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Igualmente, Gürçay et al. (2016) mostraron un área de sección del nervio radial en el surco radial de 6,6 (2,0) mm² del lado afecto frente a 5,5 (1,3) mm² del contralateral, así como una diferencia también en la fosa antecubital, con un área de 8,8 (2,1) mm² en el lado afecto y 8,1 (1,6) mm² en el contralateral. En este sentido, los resultados son similares a los de nuestro estudio, con una diferencia entre el lado afecto y el lado contralateral de 0,9 mm² en el surco radial y de 2,83 mm² en la fosa antecubital. Un meta-análisis mostró que el área del nervio radial en el surco radial en personas sanas ($n=1787$) es de 5,1 mm² (95%IC 4.0-6.2 mm²) (Fisse et al., 2021). Este dato es muy similar al mostrado en otro meta-análisis reciente que ha mostrado que el área media del nervio radial a nivel del surco radial en sujetos sanos ($n=1810$), es de 5,14 mm² (95%IC 4,33-5,96) (Eby et al., 2023). Por ello, podemos considerar un hallazgo similar al observado en nuestro estudio en la evaluación intra-neural.

Por otro lado, se realizó otra medición del nervio radial en la que se incluyó el tejido conjuntivo que rodea al nervio. Para ello se trazó una línea manualmente siguiendo el margen externo de la línea hiperecoica que define la parte externa del epineuro, que es la capa más externa de las vainas que rodean el nervio periférico (Martínez-Payá et al., 2015). El análisis de estas mediciones mostró que había diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ambos lugares de medición, tanto en el surco radial como en la fosa antecubital. Por tanto, parece que el nervio radial presenta alteraciones estructurales tanto en su tejido puramente neural como en el tejido conjuntivo que le

rodea, mostrando un área de sección transversal significativamente mayor que la del nervio contralateral, así como en comparación con los sujetos sanos.

Una de las limitaciones de la mayoría de los estudios previos es que se utilizó el brazo contralateral como medición comparativa con el lado afecto, lo cual podría ser un problema, ya que aunque no contempla la existencia de cambios estructurales en el nervio contralateral (sano), sí parece que al menos puede haber otro tipo de procesos que influyan bilateralmente, como ciertas alteraciones a nivel sensorial, tanto en el lado sano como en el lado contralateral en sujetos con síntomas unilaterales (Fernández-Carnero et al., 2009). Por tanto, parece interesante la realización de la comparativa con sujetos sanos para evaluar diferencias reales del paciente con epicondilalgia con personas sanas, y así no hacer comparativas sólo con el lado no afecto, ya que puede estar sujeto a otras alteraciones periféricas y centrales. Así, como se observa en nuestro estudio, se encontraron diferencias significativas entre el lado afecto y el no afecto, así como en la comparativa con sujetos sanos. Además, los datos obtenidos de las mediciones del área del nervio radial de los sujetos sanos son similares a los resultados observados en estudios previos que mostraban valores normales de referencia del nervio radial, como es el caso de la investigación de Won et al. (2013), que mostraron un área media de 4,6 (0,9) mm² en el surco radial, siendo un área media similar a la mostrada en el presente estudio. Por otro lado, sí se observa mayor heterogeneidad en la fosa antecubital, donde refieren un área media de 4,5 (0,73) mm², lo que difiere más de los resultados obtenidos en nuestro estudio. En una investigación, realizada con una metodología similar, se mostró que el área del nervio radial en la fosa antecubital fue de 7,25 (1,7) mm² (Bae & An, 2021), que está en consonancia con los datos obtenidos en nuestra investigación. Es importante recalcar que estos estudios están realizados en población asiática, por lo que las características antropométricas de los sujetos evaluados pueden variar con respecto a otras razas o etnias de otras regiones del mundo.

El hecho de que exista una correlación positiva entre el área del nervio y la duración de los síntomas podría sugerir que la alteración de las características estructurales del nervio puede depender del tiempo que dure el dolor y/o la patología, aunque el diseño de este estudio no permite explorar esta conclusión dado su carácter transversal. En este sentido, de la Cruz Torres (2020) expone la idea de que la afectación neural puede aparecer posteriormente a la patología inicial y perdurar durante la patología crónica, es decir, que lo considera como un proceso “mal-adaptativo” del nervio periférico ante un proceso doloroso de origen muscular o tendinoso como la epicondilitis. Estos hallazgos se asocian con otras investigaciones que correlacionan determinadas dolencias musculoesqueléticas con la alteración funcional y/o estructural del nervio periférico. Así lo han visto autores que han encontrado alteraciones funcionales de algunos nervios periféricos, como observaron Shooshtari et al. (2007), que hallaron alteraciones electrofisiológicas del nervio tibial y peroneo en pacientes que han sufrido esguinces de tobillo. Igualmente, en otros problemas músculo-esqueléticos como las lesiones musculares en la región isquiosural, se ha visto que pueden existir alteraciones en la conductividad del nervio ciático (Kouzaki et al., 2017). En procesos de dolor relacionados con el nervio se ha visto que pueden existir también cambios a nivel estructural, con hallazgos como el aumento del área del nervio ciático en pacientes con dolor radicular del nervio ciático (Kara et al., 2012; Sarafraz et al., 2019).

Este aumento del área del nervio parece estar influido por procesos inflamatorios, aunque en pacientes con historia de dolor crónico no parece que estos procesos puedan considerarse como fisiológicos, sino maladaptativos. De esta forma, podría generarse un proceso inflamatorio que genere este aumento estructural del nervio. Una de las posibles causas de este aumento sería la aparición de edema intra-neural, como se ha podido observar en pacientes con neuropatía diabética (Watanabe et al., 2010) o en pacientes con síndrome del túnel del carpo (Tagliafico et al., 2010). En este sentido, algunos estudios

sobre neuropatía cubital apuntan no solo a un aumento del área de sección del nervio, sino también a la existencia de edema intra-neural, e incluso apuntaban que, mediante métodos automatizados de evaluación de la imagen del nervio, se puede distinguir entre pacientes y sujetos sanos al analizar las imágenes ecográficas del nervio (Boom & Visser, 2012; Simon et al., 2015). No obstante, es importante recalcar que estas patologías son cuadros de dolor neuropático, donde el nervio es la fuente principal de nocicepción, cosa que no ocurre en la epicondilalgia.

5.2.3. Relación entre la sensibilidad mecánica y la inflamación del nervio radial.

Un hallazgo interesante fue la asociación negativa entre el área de sección transversal en el surco radial y el umbral de dolor a la presión en el mismo punto. Esta asociación sugiere que cuanto mayor es el área de sección transversal del nervio radial de los pacientes con epicondilalgia, menor será el valor del umbral de dolor a la presión en el mismo punto, lo que se traduce a su vez en mayor sensibilidad mecánica, característica de la sensibilización.

En relación con la inflamación del tejido nervioso es importante recalcar la función que tienen las envolturas conectivas que rodean al nervio periférico, ya que no tienen solo una función protectora a nivel mecánico, sino también histoquímico, y además tiene un papel importante a nivel somatosensorial. Esta característica puede hacer también que se puedan considerar como estructuras capaces de generar nocicepción, y con ello, que muestren alteraciones de la sensibilidad mecánica (Bove, 2008). Los cambios observados a nivel sensorial en el estudio 2 podrían sugerir una alteración de la homeostasis de los tejidos musculoesqueléticos que son inervados por el nervio radial, en la que la nocicepción puede tener su origen en el tejido nervioso (en este caso del nervio

radial), y no sólo en tejidos músculo-tendinosos como se ha estudiado en la gran mayoría de estudios. Así, la capacidad del nervio de generar nocicepción (y no solo de transmitirla) podría provenir de los procesos inflamatorios generados de forma aguda, que pueden sensibilizar los nociceptores de las fibras C del “nervi nervorum”.

El nervi nervorum se define como el nervio que inerva las envolturas de tejido conectivo del nervio, es decir, la inervación intrínseca de las vainas que rodean el nervio (Bove & Light, 1997). Este proceso puede estar incluido en el proceso de la inflamación neurogénica. Como muestra Szolcsányi (1996), cuando se activan y sensibilizan las fibras C, los potenciales de acción se dan no solo hacia el sistema nervioso (impulsos ortodróxicos) sino también hacia ramas distales de las terminaciones nerviosas libres (impulsos antidróxicos). Estos impulsos desencadenan la liberación de mediadores inflamatorios y vasodilatadores en algunas fibras nerviosas (como las fibras peptidérgicas), mediadas principalmente por el CGRP, que actúa como vasodilatador. Esta inflamación neurógena puede ocurrir también en aquellos tejidos conjuntivos del sistema nervioso periférico, específicamente el nervi nervorum, que parece encargarse de secretar las sustancias algógenas e inflamatorias como el CGRP. Este aumento de la síntesis y la liberación de sustancias algógenas llevará a una inflamación neurogénica y a la aparición de descargas espontáneas (ectópicas) en la fibra nerviosa. Este mecanismo inflamatorio podría ser una de las causas de la mecano-sensibilidad nerviosa (Quintner, 2001), un síntoma que se da en cuadros de dolor musculoesquelético. Así se ha visto en otras entidades, como en la investigación de Kara et al. (2012), en la que vieron que los pacientes con ciática unilateral presentaban un aumento del tamaño del nervio en varios niveles en comparación con la extremidad no afectada.

El hallazgo de una afectación estructural (inflamación neural) y sensorial en el nervio radial podría explicar, en parte, que los pacientes con epicondilitis muestran características clínicas similares a otros pacientes diagnosticados de síndrome del túnel

radial, lo que a nivel clínico genera gran dificultad a la hora de hacer el diagnóstico diferencial. Además, parece que ambas presentaciones clínicas podrían coexistir, como muestran Kotnis et al. (2012). El síndrome del túnel radial es una neuropatía compresiva dinámica y/o intermitente que sufre el nervio radial alrededor de la articulación radio-humeral, en cuya compresión puede influir diferentes estructuras (Lee et al., 2008). En esta entidad no existe comúnmente una afectación sensitiva o motora clara, a diferencia de otras entidades muy relacionadas como el síndrome del nervio interóseo posterior, que puede llevar a la debilidad de la musculatura inervada, lo que dificulta el diagnóstico diferencial entre esta entidad y la epicondilalgia, ya que además los resultados de los test electrofisiológicos no son claros y en muchas ocasiones existe gran dificultad en diagnosticar una neuropatía real (Kotnis et al., 2012).

En este sentido, la literatura relacionada con las alteraciones electrofisiológicas en el paciente con epicondilalgia no es consistente, y los resultados varían desde la no existencia de alteraciones en estos pacientes (Gürçay et al., 2016), a otros que sí muestran alteraciones en las latencias motoras distales del nervio (Kaplan, 1984), una disminución de la velocidad de conducción del nervio a nivel de la arcada de Frohse en pacientes sometidos a cirugía (Cravens & Kline, 1990), así como la existencia de ciertos cambios de origen neuropático en el nervio (Rosenbaum, 1999).

Existen casos específicos que pueden generar esta inflamación neural, como cuando se da una compresión nerviosa aguda, en la que se verá una inflamación o edema intra-neural como uno de los procesos fisiopatológicos iniciales. En un modelo animal se vio que existía una reducción del tamaño nervioso en el lugar de la compresión nerviosa, aunque había aumentos de dicho tamaño a nivel proximal y distal, lo que los autores relacionaban con un aumento del tejido conectivo endo-neural (mielina) pese a la pérdida de axones (Baba et al., 1982). De hecho, a nivel del nervio periférico se ha visto que su compresión puede alterar su propia función de transporte axonal así como otras

alteraciones electroquímicas, lo que puede generar cambios bioquímicos y también morfológicos (estructurales) en el axón y el cuerpo celular, lo que genera al nervio una mayor susceptibilidad ante otros procesos inflamatorios, compresivos, traumáticos, etc. (Dahlin & Lundborg, 1990). Cuando se mantiene en el tiempo esta afectación compresiva del nervio, parece que puede darse una alteración del sistema de transporte axonal sin la existencia de degeneración walleriana (denominada axonostenosis o axonocaquexia) (Kitao et al., 1997).

Por otro lado, en cuanto al atrapamiento del nervio interóseo posterior, hay estudios que muestran que es posible detectar dicha afectación, que suele caracterizarse por cambios en el tamaño del nervio (engrosamiento) y en las características de la ecotextura, mediante la presencia de mayor hipocogenicidad en la región nerviosa y en las zonas de transición de estructuras musculoesqueléticas relacionadas que pueden estar implicadas en el atrapamiento de esta rama nerviosa (Kim et al., 2017). De hecho, en modelos animales se ha visto que hay un incremento de la intensidad de la señal de la imagen en el recorrido de un nervio que ha sido comprimido de forma aguda (Gupta et al., 2001). Estos hallazgos pueden ser interesantes a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de diferentes patologías. Por ejemplo en las neuropatías del nervio cubital en el túnel cubital del codo, donde se ha visto que mediante un análisis cuantitativo de la ecogenicidad se puede distinguir los pacientes con esta neuropatía de los sujetos sanos (Boom & Visser, 2012). Además, Simon et al. (2015) vieron que no solo aumentaba el tamaño del nervio en pacientes con neuropatía cubital, sino que los cambios ecográficos considerados patológicos no se daban o no coincidían específicamente con el nivel de máxima alteración electrofisiológica, lo que relacionaban con la posibilidad de ser cambios fisiopatológicos secundarios ocurridos en regiones adyacentes a la zona de lesión. Este hallazgo podría relacionarse con el hecho de encontrar en nuestro estudio un nervio radial alterado con mayor área de sección transversal en el surco radial, pese a que

el lugar de conflicto del nervio suele ser con mayor probabilidad más distal, ya sea en el túnel radial o en la Arcada de Frohse.

5.3. AFECTACIÓN MÚSCULO-TENDINOSA Y EPICONDILALGIA

Los resultados del estudio 3 muestran la presencia de hipersensibilidad generalizada a la presión (caracterizado por unos umbrales de dolor a la presión bajos en zonas de dolor y no dolorosas), así como algunas diferencias estructurales del tendón extensor común en pacientes con epicondilalgia en comparación con sujetos sanos. En términos generales, estos hallazgos sensoriales y morfológicos no estuvieron asociados.

5.3.1. Hiperalgia mecánica generalizada en la epicondilalgia.

Nuestros resultados muestran la existencia de una sensibilidad mecánica generalizada en pacientes con epicondilalgia en comparación con el grupo control. Estos umbrales fueron significativamente más bajos bilateralmente, tanto a nivel local (epicóndilo) como en áreas segmentarias (cervical), así como remotas (tibial anterior), lo que sugiere la presencia de una hipersensibilidad generalizada al dolor como una manifestación de la sensibilización. En este sentido, se observa que a nivel local epicondíleo y de la mano existen diferencias significativas entre el lado afecto y el no afecto, así como bilateralmente con ambos lados en los sujetos sanos, mostrando diferencias de más de 300 kPa a nivel del epicóndilo.

La presencia de hiperalgia generalizada en pacientes con epicondilalgia no es algo nuevo, ya que algunos meta-análisis recientes han confirmado la presencia de hiperalgia mecánica a nivel local y segmentaria (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021; Previtali et al., 2022; Rio et al., 2021). En este sentido, los resultados obtenidos en este

estudio en cuanto a los umbrales de dolor a la presión en el área de dolor resultan similares a los obtenidos en otros estudios, como el de Heales et al. (2014), que reportan unas diferencias agrupadas de 144,3 kPa (95%IC 119,2 - 169,2), lo que puede asociarse con una diferencia clara entre los grupos. Así, como se observa en los resultados, existe una diferencia amplia a nivel bilateral en cuanto a los umbrales de dolor a la presión, mostrando unos tamaños de efecto grandes en cuanto a estas diferencias a nivel de la zona afecta y a nivel segmentario.

Estos resultados sugieren que puede existir un proceso de sensibilización, aunque la literatura actual es contradictoria en cuanto a la presencia de hipersensibilidad en zonas no afectas, ya que existen estudios que han mostrado alteraciones de los umbrales de dolor a la presión en zonas lejanas libres de dolor (sugere de alteraciones a nivel central), mientras que otros no han encontrado este hallazgo, por lo que no es un resultado concluyente. Un meta-análisis encontró hipersensibilidad mecánica bilateral en pacientes con tendinopatías de miembro superior. De hecho, la epicondilalgia mostraba una mayor hipersensibilidad a la presión en áreas relacionadas (pero no locales) como el cuello, mientras que en el dolor de hombro no ocurría (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021). Además, estos autores reflejaban que no existía la hiperalgesia generalizada que suele estar caracterizada por unos umbrales de dolor reducidos en regiones lejanas (en este caso en el tibial anterior) debido a la existencia de discrepancias entre los estudios publicados. La revisión realizada por Rio et al. (2021) mostraba unos datos similares en el análisis de tendinopatías de miembro superior, reflejando que existe evidencia moderada de la reducción de los umbrales de dolor a la presión a nivel local y regional, pero no en puntos remotos o a distancia. Aun así, los autores mostraban que la evidencia es moderada en cuanto a estos hallazgos. Por otro lado, esta evidencia es aún más contradictoria en las tendinopatías de miembro inferior. Un meta-análisis más reciente ha mostrado que se da una reducción de los umbrales de dolor a la presión a nivel local en pacientes con

epicondilalgia, a diferencia de otras muchas tendinopatías que no mostraron esta alteración (Previtali et al., 2022). Al evaluar estos umbrales a nivel contralateral y en otros puntos corporales a distancia, estos autores encontraron una disminución significativa en el grupo de pacientes. No obstante, cabe destacar que de todas las investigaciones incluidas en este meta-análisis, once estudios encontraron reducción de los umbrales de dolor a la presión en puntos a distancia mientras que ocho investigaciones no mostraban diferencias entre los grupos.

Aun así, a nivel clínico parece probable que la presentación de esta característica de sensibilización central se de en un determinado subgrupo de pacientes, no en la totalidad de ellos (como se ha mostrado en el Estudio 2). De hecho, las diferencias entre los grupos en los umbrales de dolor a la presión del tibial anterior eran menores al compararlas con las del área dolorosa, lo que respalda la idea de que en los pacientes con epicondilalgia, la hiperalgesia relacionada a nivel segmentario (asta dorsal) es mayor que la mediada a nivel central (tronco encefálico). En este sentido, Jespersen et al. (2013) propusieron la posibilidad de clasificar a los pacientes con epicondilalgia en subgrupos según su sensibilidad a la presión y a las características ecográficas observadas con el Doppler, y así con ello definir las herramientas de manejo del paciente según el subgrupo al que pertenezca. Estos autores encontraron que los pacientes sin afectación inflamatoria en el área epicondílea (refiriéndose a la no presencia de signos de neovascularización en la zona) presentaban una facilitación de la sumación temporal del dolor, en comparación con los pacientes y controles con actividad inflamatoria. De hecho, este subgrupo de pacientes sin proceso activo de neovascularización (relacionado con la no existencia de un proceso inflamatorio) mostraban umbrales de dolor a la presión más bajos en el lado afecto, una intensidad de dolor mayor y una mayor duración de los síntomas, lo que relacionan con un mayor grado de sensibilización central. Estos hallazgos pueden ser

interesantes ya que la identificación precoz del paciente con epicondilalgia que presente altos niveles de sensibilización puede ser clave para el manejo y pronóstico del mismo, ya que dicha sensibilización está asociada con un aumento persistente de la discapacidad tras un año de tratamiento conservador (Roh et al., 2019).

Por otro lado, el hallazgo observado en cuanto a la presencia de mayor hiperalgesia en la zona sintomática, que es común tanto en la práctica clínica como en la literatura científica (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021; Previtali et al., 2022; Rio et al., 2021), parece que se relaciona con que el área de dolor representa un estímulo periférico que puede iniciar y también mantener la alteración del procesamiento del dolor. Estos hallazgos son frecuentes tanto en estudios clínicos (Ruiz-Ruiz et al., 2011), como en estudios en los que se induce dolor experimental (Fernández-Carnero et al., 2010) de dolor de codo.

5.3.2. Alteraciones morfológicas músculo-tendinosas en la epicondilalgia.

Nuestro estudio encontró ciertos hallazgos relacionados con características estructurales o morfológicas del tendón extensor común y de la musculatura del antebrazo relacionada. Pese a que se ha visto previamente que existen otras fuentes de dolor relacionadas con la epicondilalgia, la literatura muestra que la fuente de dolor más relevante parece ser el tendón extensor común, por lo que es esperable que pudieran existir ciertos cambios estructurales en dicho tendón. Nuestro estudio ha observado que los pacientes con epicondilalgia presentan cambios estructurales significativos en comparación con el lado contralateral, aunque los tamaños de efecto se han considerado pequeños-moderados. Estos cambios fueron principalmente una mayor área de sección transversal, grosor y anchura del tendón extensor. Por otro lado, se encontró también que

el área y la anchura del tendón eran mayores a nivel bilateral en el grupo de pacientes, comparado con el grupo control, con un tamaño del efecto grande.

Los resultados de este estudio encontraron una diferencia de 0,6 mm tanto en la medición longitudinal como en la transversal del grosor del tendón extensor, lo que parece similar a los resultados mostrados por Palaniswamy et al. (2018) que muestran una diferencia en la medición longitudinal de 0,5 (0,3-0,7) mm y de 0,7 (0,2-1,2) mm en la transversal. Además, estos autores reflejaron que el grosor transversal del tendón y la neovascularización podían estar relacionadas con cambios a nivel sensorial de los pacientes con epicondilalgia. Igualmente, la comparativa entre los hallazgos observados en esta investigación muestra que existe una diferencia significativa entre el área de sección transversal del tendón afecto (43,8; DE: 9,0 mm²) y el del no afecto (38,2; DE: 7,9 mm²). Las diferencias son notables también al comparar con los sujetos sanos, que presentan un área media de 32,6 (6,5) mm² en el lado dominante y de 30,6 (7,6) mm² en el no dominante. Estos hallazgos son similares a los mostrados por Lee et al. (2011) que mostraron que el área del tendón de los pacientes con epicondilalgia estaba entre 43 y 44 mm² (para los dos evaluadores que participaban), mientras que el área de los sujetos sanos fue de 25-26 mm². Además, una observación interesante que hacen estos autores es que un área de sección transversal del tendón extensor común ≥ 32 mm² y un grosor $\geq 4,2$ mm se correlacionan con la presencia de epicondilalgia.

No encontramos diferencias significativas en cuanto a las características morfológicas del músculo extensor radial corto del carpo ni del supinador, por lo que se podría sugerir que el tendón fuera la principal estructura fuente de síntomas en estos pacientes. Aun así, con estos hallazgos en cuanto a las características morfológicas de los músculos, no se podría excluir la posibilidad de que el músculo sea una fuente de síntomas (incluso en ausencia de una alteración morfológica) en estos pacientes, por lo que no deberíamos descartar la posible implicación de la nocicepción del músculo en la

fisiopatología de la epicondilalgia, como han sugerido otros autores previamente (Slater et al., 2003). En este sentido, parece que el dolor de origen muscular podría contribuir en la presentación clínica de la epicondilalgia, tanto a nivel motor como sensorial, pese a la ausencia de alteraciones morfológicas a nivel ecográfico (Heales et al., 2016; Slater et al., 2005). Estos cambios estructurales podrían explicar en cierta medida la presencia de alteraciones motoras en sujetos con epicondilalgia. Es importante reconocer que las alteraciones estructurales observadas en este estudio, así como en la literatura existente, pueden ser la causa o una consecuencia del dolor, ya que no se conoce completamente la relación entre estas variables.

Estos hallazgos están en consonancia con el modelo ya citado de Bordachar (2019) en el que podemos encontrar un estímulo que aumente la actividad de los nociceptores (ya sea sobreuso, micro-traumas), la presencia de un tejido susceptible de ser sensibilizado (el tendón extensor común) así como una relación anatómica entre el tejido periférico “diana” y el SNC. Aun así, no hemos encontrado una relación clara entre los cambios estructurales del tendón y/o del músculo y la sensibilidad a la presión y la posible existencia de hiperalgesia, lo que podría sugerir que estos factores representan dos factores en la presentación clínica de la epicondilalgia.

En la literatura previa se pueden encontrar alusiones a los cambios estructurales generados en el tendón como un mecanismo para la generación del dolor en las tendinopatías (Öhberg et al., 2001; Scott et al., 2013). Algunos de estos cambios están relacionados, por ejemplo, con la presencia de neovascularización en el lugar afecto o a la presencia de áreas hipoeoicas, en este caso en tendinopatía aquilea (Öhberg et al., 2001). Aun así, la evidencia es contradictoria en este sentido, ya que diversas investigaciones han mostrado que no existe una correlación fuerte entre la severidad de la presentación clínica del paciente y la existencia de cambios estructurales del tendón (Coombes et al., 2015b).

De nuevo encontramos que las mujeres presentan menor umbral de dolor a la presión en todas las mediciones, pero curiosamente presentan mayores valores en la mayoría de las mediciones ecográficas, en comparación con los hombres. La justificación en cuanto a la alteración en los umbrales de dolor a la presión no es del todo clara actualmente, pero parece que influyen principalmente factores culturales, psicológicos y fisiológicos (Greenspan et al., 2007; Li et al., 2023; Mogil, 2012; Racine et al., 2012), tal y como se ha comentado en el apartado 6.1.1. Sin embargo, no existen estudios que hayan investigado las diferencias de género en relación con estos cambios en la morfología del tendón. El hecho de haber encontrado unos valores mayores en las mediciones ecográficas en mujeres podría relacionarse con un posible factor protector ante la epicondilitis, ya que la prevalencia de esta dolencia es mayor en hombres que en mujeres (Bot et al., 2005), aunque este hallazgo requiere de una investigación en profundidad de cara a evaluar el rol de la morfología tendinosa en relación al sexo, o si se tratase de un hallazgo casual.

Un hallazgo interesante es el que mostraron Palaniswamy et al. (2018), en el que mostraron que existía una asociación entre los umbrales de detección de la vibración en el codo afecto con la combinación de las variables de sexo femenino y la del grosor transversal del tendón. Aun así, esta correlación entre las características estructurales y las mediciones sensoriales fue débil. Estos autores exponen una hipótesis relacionada con la relación inversa que observaron entre una mayor severidad de la sintomatología con la presencia de una menor afectación de las características estructurales y sensoriales. Además, lo relacionan con el modelo del continuum desarrollado por Cook et al. (2016). Este modelo expone que el dolor puede derivarse del incremento del proceso nociceptivo, estimulando los nociceptores del peritendón, que puede generarse por este incremento del grosor del tendón, o por un proceso reactivo de la porción sana encargada de la gestión de la carga como una respuesta a la incapacidad de la porción degenerativa de transmitir la carga tensil que se le solicita. Así, Palaniswamy et al. (2018) señalan que este modelo

podría explicar esa falta de asociación entre los cambios estructurales del tendón y las características estructurales y sensoriales del paciente, ya que el tamaño y severidad de la porción degenerativa del tendón no es responsable de la magnitud del proceso nociceptivo, según ese modelo del continuum.

5.4. IMPLICACIONES CLÍNICAS

La existencia de procesos de sensibilización o de dolor neuropático en algún subgrupo de pacientes con epicondilalgia que se observa en el estudio 1, muestra la posibilidad de que el abordaje de estos pacientes deba realizarse mediante clasificación por grupos, adaptando un tratamiento específico. Así, el subgrupo que presenta características neuropáticas podría beneficiarse por un lado de tratamientos cuyo objetivo sea el nervio periférico, y por otro de tratamientos moduladores del tejido nervioso. Así, algunas herramientas utilizadas desde la fisioterapia dirigidas al nervio podrían ser la movilización neurodinámica del nervio radial y la estimulación nerviosa percutánea (Plaza-Manzano et al., 2020). Además, el hecho de haber encontrado alteraciones estructurales y sensoriales en el nervio radial puede hacernos pensar también en el nervio radial como una posible diana terapéutica, por lo que podría incluir en el tratamiento las técnicas de movilización neurodinámica así como la estimulación nerviosa percutánea.

Existen en la literatura pocos estudios que hayan evaluado este tipo de tratamientos en pacientes con epicondilalgia. Los resultados de ensayos clínicos piloto como el de De-la-Cruz-Torres et al. (2021) han mostrado que la aplicación de estimulación percutánea del nervio radial es efectiva en cuanto a la reducción del dolor y la discapacidad, aunque la muestra fue pequeña. Igualmente, pocos estudios han evaluado el uso de la movilización neurodinámica del nervio radial en pacientes con epicondilalgia. Una revisión sistemática mostró tres estudios que evaluaran este tipo de tratamiento

(Basson et al., 2017). En el estudio incluido con menor sesgo se mostraba que la movilización neurodinámica (mediante deslizamientos laterales cervicales o lateral glide) generó mejoras en el dolor, en los umbrales de dolor a la presión, la fuerza de agarre sin dolor y el rango de movimiento en el test neurodinámico (Vicenzino et al., 1996). Por otro lado, los otros dos estudios que revisaron tenían un alto riesgo de sesgo, pero mostraban mejoras significativas en el rango de movimiento del test neurodinámico (Drechsler et al., 1997), así como en la fuerza de agarre, los umbrales de dolor a la presión y la funcionalidad (Dabholkar et al., 2013). Aun así, los autores de la revisión muestran que dada la heterogeneidad de las medidas de resultado utilizadas y al sesgo de los estudios, el metaanálisis no pudo realizarse y se puede recomendar el uso de la movilización neurodinámica pacientes con epicondilalgia. Recientemente se ha visto que la neurodinámica parece efectiva en cuanto a la reducción del dolor en pacientes con epicondilalgia (Yilmaz et al., 2022). Por otro lado, se podrían incluir otras herramientas para el manejo del dolor neuropático, como la terapia manual, el ejercicio, la utilización de ortesis u otras intervenciones médicas como el tratamiento farmacológico o la cirugía (Schmid et al., 2020).

Por otro lado, el subgrupo en el que se identifica una alteración del procesamiento del dolor con presencia de sensibilización central requerirá un abordaje también específico, en el que incluir diferentes herramientas analgésicas de fisioterapia, ejercicio, abordaje cognitivo-conductual, cambios en los hábitos de vida, etc.

5.5. LIMITACIONES

A pesar de la relevancia de los resultados obtenidos en nuestros estudios, es necesario reconocer sus limitaciones. La limitación principal del conjunto de estudios presentados es su carácter transversal y observacional. El diseño de este tipo de estudios no permite realizar relaciones causales entre las variables, es decir, definir relaciones causa-efecto entre los hallazgos observados. Igualmente, este tipo de diseño no permite determinar la función o implicación de los hallazgos en la evolución temporal o pronóstico de la patología, en este caso de la epicondilalgia. Es por tanto que todas las hipótesis propuestas deben ser analizadas en futuros estudios para indagar en su relevancia clínica en el tratamiento y pronóstico de los pacientes con epicondilalgia.

Segundo, aunque se ha realizado un cálculo previo del tamaño muestral, es posible que se requieran estudios con mayor tamaño muestral para confirmar los resultados obtenidos. A su vez, la realización del estudio en un tipo de población específica en un único centro hace que los resultados puedan no ser extrapolables a otras culturas, por lo que se requerirían de estudios multicéntricos.

Tercero, no se han incluido variables psicológicas que evalúen procesos como la presencia de ansiedad o depresión o el nivel de kinesiofobia, que podría estar relacionada con los resultados obtenidos en cada uno de los tres estudios.

Es por ello que futuros estudios deben integrar estas limitaciones dentro de su diseño.

6. Conclusiones

Los hallazgos de la presente tesis doctoral permiten sacar algunas conclusiones generales relacionadas con la caracterización del dolor del paciente con epicondilalgia, así como de otras características de su presentación clínica, explorando y tratando de aumentar el conocimiento existente acerca de esta dolencia. En este sentido, esta tesis doctoral ha explorado la posible presencia de características del dolor relacionadas con alteraciones del procesamiento del dolor y/o con síntomas característicos o relacionados con el dolor neuropático. Igualmente, se ha observado que existen alteraciones estructurales y sensoriales a nivel del nervio radial en este tipo de pacientes. Además, se han encontrado diferencias morfológicas a nivel tendinoso en los pacientes con epicondilalgia, en comparación con sujetos sanos, así como la presencia de hiperalgesia generalizada a la presión en estos pacientes, aunque no parece existir relación entre la posible sensibilización y la presencia de cambios estructurales.

A continuación, se exponen las conclusiones específicas de cada estudio de investigación realizado en esta tesis doctoral:

Conclusiones del estudio 1

- **Conclusión 1:** Los pacientes con epicondilalgia presentaron síntomas relacionados a sensibilización central en un 16% y síntomas asociados a dolor de origen neuropático en un 35%. Estos síntomas se encontraron relacionados entre ellos.
- **Conclusión 2:** No se encontró relación entre la sensibilidad mecánica y la presencia de síntomas relacionados con la sensibilización central y con dolor neuropático.
- **Conclusión 3:** Se encontró una asociación pequeña entre discapacidad y la presencia de los síntomas relacionados con dolor neuropático.

Conclusiones del estudio 2

- **Conclusión 1:** Los pacientes con epicondilalgia muestran una hiperalgesia mecánica, caracterizada por menores umbrales de dolor a la presión, a lo largo del recorrido del nervio radial de forma bilateral en comparación con sujetos sanos.
- **Conclusión 2:** Los pacientes con epicondilalgia muestran un incremento del área de sección transversal de forma bilateral, tanto intra- como extra- neural, como signo de inflamación del nervio radial comparado con sujetos sanos.
- **Conclusión 3:** Existe una asociación pequeña entre la funcionalidad y el incremento del área de sección transversal, pero no con los umbrales de dolor a la presión, en el nervio radial en pacientes con epicondilalgia.

Conclusiones del estudio 3

- **Conclusión 1:** Los pacientes con epicondilalgia mostraron hiperalgesia mecánica, caracterizada por menores umbrales de dolor a la presión, de forma generalizada tanto en la zona sintomática como en zonas no sintomáticas, en comparación con sujetos sanos.
- **Conclusión 2:** Se observaron diferencias morfológicas en la evaluación ecográfica del tendón extensor común, encontrando un tendón de mayor grosor y una mayor área de sección transversal, de forma bilateral en pacientes con epicondilalgia comparado con sujetos sanos. No se encontraron diferencias morfológicas entre grupos a nivel de la musculatura evaluada.
- **Conclusión 3:** No se encontró asociación entre la hiperalgesia mecánica generalizada y la presencia de cambios estructurales a nivel músculo-tendinoso en los pacientes con epicondilalgia.

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

- Aben, A., De Wilde, L., Hollevoet, N., Henriquez, C., Vandeweerdt, M., Ponnet, K., & Van Tongel, A. (2018). Tennis elbow: Associated psychological factors. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 27(3), 387-92. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2017.11.033>
- Abhimanyu, V., Ritika, P., Osama, N., Srishti, N., & Gita, H. (2021). Lateral epicondylitis: Are we missing out on radial nerve involvement? A cross-sectional study. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 27, 352-7. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2021.01.014>
- Abrams, G. D., Renstrom, P. A., & Safran, M. R. (2012). Epidemiology of musculoskeletal injury in the tennis player. *British Journal of Sports Medicine*, 46(7), 492-498. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091164>
- Adams, G. R., Gandhi, W., Harrison, R., Van Reekum, C. M., Wood-Anderson, D., Gilron, I., & Salomons, T. V. (2023). Do “central sensitization” questionnaires reflect measures of nociceptive sensitization or psychological constructs? A systematic review and meta-analyses. *Pain*, 164(6), 1222-39. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002830>
- Alfredson, H., Ljung, B.-O., Thorsen, K., & Lorentzon, R. (2000). In vivo investigation of ECRB tendons with microdialysis technique—No signs of inflammation but high amounts of glutamate in tennis elbow. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 71(5), 475-9. <https://doi.org/10.1080/000164700317381162>
- Alhassani, G., Clothier, P. J., Liston, M. B., & Schabrun, S. M. (2023). Interhemispheric Inhibition Between Primary Motor Cortices is Not Altered in Individuals With Chronic Lateral Epicondylalgia. *The Journal of Pain*, S1526590023005242. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2023.08.013>

- Ali, M., & Lehman, T. A. (2009). Lateral Elbow Tendinopathy: A Better Term Than Lateral Epicondylitis or Tennis Elbow. *The Journal of Hand Surgery*, *34*(8), 1575. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2009.06.024>
- Anakwenze, O. A., Kancharla, V. K., Iyengar, J., Ahmad, C. S., & Levine, W. N. (2014). Posterolateral Rotatory Instability of the Elbow. *The American Journal of Sports Medicine*, *42*(2), 485-91. <https://doi.org/10.1177/0363546513494579>
- Arias-Buría, J. L., Cleland, J. A., El Bachiri, Y. R., Plaza-Manzano, G., & Fernández-de-las-Peñas, C. (2019). Ultrasound-Guided Percutaneous Electrical Nerve Stimulation of the Radial Nerve for a Patient With Lateral Elbow Pain: A Case Report With a 2-Year Follow-up. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, *49*(5), 347-54. <https://doi.org/10.2519/jospt.2019.8570>
- Arrigoni, P., Cucchi, D., Menon, A., & Randelli, P. (2017). It's time to change perspective! New diagnostic tools for lateral elbow pain. *Musculoskeletal Surgery*, *101*(S2), 175-9. <https://doi.org/10.1007/s12306-017-0486-8>
- Awaya, H., Schweitzer, M. E., Feng, S. A., Kamishima, T., Marone, P. J., Farooki, S., Trudell, D. J., Haghghi, P., & Resnick, D. L. (2001). Elbow Synovial Fold Syndrome: MR Imaging Findings. *American Journal of Roentgenology*, *177*(6), 1377-81. <https://doi.org/10.2214/ajr.177.6.1771377>
- Baba, M., Fowler, C. J., Jacobs, J. M., & Gilliatt, R. W. (1982). Changes in peripheral nerve fibres distal to a constriction. *Journal of the Neurological Sciences*, *54*(2), 197-208. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(82\)90182-4](https://doi.org/10.1016/0022-510X(82)90182-4)
- Bae, D. W., & An, J. Y. (2021). Cross-sectional area reference values for high-resolution ultrasonography of the upper extremity nerves in healthy Asian adults. *Medicine*, *100*(18), e25812. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025812>
- Baker, C. L., Murphy, K. P., Gottlob, C. A., & Curd, D. T. (2000). Arthroscopic classification and treatment of lateral epicondylitis: Two-year clinical results.

- Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 9(6), 475-82.
<https://doi.org/10.1067/mse.2000.108533>
- Barbe, M. F., & Barr, A. E. (2006). Inflammation and the pathophysiology of work-related musculoskeletal disorders. *Brain, Behavior, and Immunity*, 20(5), 423-9.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.03.001>
- Bartley, E. J., & Fillingim, R. B. (2013). Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings. *British Journal of Anaesthesia*, 111(1), 52-8.
<https://doi.org/10.1093/bja/aet127>
- Basson, A., Olivier, B., Ellis, R., Coppieters, M., Stewart, A., & Mudzi, W. (2017). The effectiveness of neural mobilization for neuromusculoskeletal conditions: A systematic review and meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 47(9), 593-615. <https://doi.org/10.2519/jospt.2017.7117>
- Bateman, M., Hill, J. C., Cooper, K., Littlewood, C., & Saunders, B. (2023). Lived experience of people with lateral elbow tendinopathy: A qualitative study from the OPTimisE pilot and feasibility trial. *BMJ Open*, 13(8), e072070.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072070>
- Behbehani, M. M. (1995). Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Progress in Neurobiology*, 46(6), 575-605. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(95\)00009-K](https://doi.org/10.1016/0301-0082(95)00009-K)
- Bennett, M. I., Smith, B. H., Torrance, N., & Potter, J. (2005). The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: Validation for use in clinical and postal research. *The Journal of Pain*, 6(3), 149-58.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.11.007>
- Binder, A. I., & Hazleman, B. L. (1983). Lateral humeral epicondylitis—A study of natural history and the effect of conservative therapy. *Rheumatology*, 22(2), 73-6.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/22.2.73>

- Bisset, L. (2005). A systematic review and meta-analysis of clinical trials on physical interventions for lateral epicondylalgia. *British Journal of Sports Medicine*, 39(7), 411-422. <https://doi.org/10.1136/bjism.2004.016170>
- Bisset, L., Beller, E., Jull, G., Brooks, P., Darnell, R., & Vicenzino, B. (2006). Mobilisation with movement and exercise, corticosteroid injection, or wait and see for tennis elbow: Randomised trial. *BMJ*, 333(7575), 939. <https://doi.org/10.1136/bmj.38961.584653.AE>
- Bisset, L., Carty, M., & Smith, A. (2018). Unilateral Lateral Epicondylalgia Shows a Pro-nociceptive Pain Profile: A Case-control Observational Study. *The Clinical Journal of Pain*, 34(10), 954-9. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000615>
- Bisset, L. M., Russell, T., Bradley, S., Ha, B., & Vicenzino, B. T. (2006). Bilateral Sensorimotor Abnormalities in Unilateral Lateral Epicondylalgia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 87(4), 490-5. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2005.11.029>
- Bisset, L. M., & Vicenzino, B. (2015). Physiotherapy management of lateral epicondylalgia. *Journal of Physiotherapy*, 61(4), 174-81. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2015.07.015>
- Blackwell, J. R., & Cole, K. J. (1994). Wrist kinematics differ in expert and novice tennis players performing the backhand stroke: Implications for tennis elbow. *Journal of Biomechanics*, 27(5), 509-16. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(94\)90062-0](https://doi.org/10.1016/0021-9290(94)90062-0)
- Bonczar, M., Ostrowski, P., Dziedzic, M., Kasprzyk, M., Obuchowicz, R., Zacharias, T., Marchewka, J., Walocha, J., & Koziej, M. (2023). Evaluation of lateral epicondylopathy, posterior interosseous nerve compression, and plica syndrome as co-existing causes of chronic tennis elbow. *International Orthopaedics*, 47(7), 1787-95. <https://doi.org/10.1007/s00264-023-05805-x>

- Boom, J., & Visser, L. H. (2012). Quantitative assessment of nerve echogenicity: Comparison of methods for evaluating nerve echogenicity in ulnar neuropathy at the elbow. *Clinical Neurophysiology*, *123*(7), 1446-53. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.10.050>
- Bordachar, D. (2019). Lateral epicondylalgia: A primary nervous system disorder. *Medical Hypotheses*, *123*, 101-9. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.01.009>
- Bot, S. D. M., Van Der Waal, J. M., Terwee, C. B., Van Der Windt, D. A. W. M., Bouter, L. M., & Dekker, J. (2005). Course and prognosis of elbow complaints: A cohort study in general practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *64*(9), 1331-6. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.030320>
- Bove, G. M. (2008). Epi-perineurial anatomy, innervation, and axonal nociceptive mechanisms. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, *12*(3), 185-90. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2008.03.004>
- Bove, G. M., & Light, A. R. (1997). The nervi nervorum: Missing link for neuropathic pain? *Pain Forum*, *6*(3), 181-90. [https://doi.org/10.1016/S1082-3174\(97\)70011-4](https://doi.org/10.1016/S1082-3174(97)70011-4)
- Brazis P, Biller J, Masdeu J (Eds). (2007). Peripheral Nerves. En *Localization in Clinical Neurology* (pp. 27-72). Lippincott Williams & Wilkins.
- Burns, E., Chipchase, L. S., & Schabrun, S. M. (2016). Altered function of intracortical networks in chronic lateral epicondylalgia. *European Journal of Pain*, *20*(7), 1166-75. <https://doi.org/10.1002/ejp.841>
- Burry, H. C. (1978). Pathogenesis of some Traumatic and Degenerative Disorders of Soft Tissue. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, *8*, 163-7. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1978.tb04816.x>
- Butler, D. S., & Jones, M. A. (1992). *Mobilisation of the nervous system* (Repr). Churchill Livingstone.

- Caamaño-Barrios, L. H., Galán-del-Río, F., Fernández-de-las-Peñas, C., Plaza-Manzano, G., Arendt-Nielsen, L., & Ortega-Santiago, R. (2020). Widespread Pressure Pain Sensitivity over Nerve Trunk Areas in Women with Frequent Episodic Tension-Type Headache as a Sign of Central Sensitization. *Pain Medicine*, *21*(7), 1408-14. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz146>
- Capener, N. (1966). The vulnerability of the posterior interosseous nerve of the forearm. A case report and an anatomical study. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, *48*(4), 770-3.
- Ceri, T., Podda, A., Behr, J., Brumpt, E., Alilet, M., & Aubry, S. (2019). Posterior interosseous nerve of the elbow at the arcade of Frohse: Ultrasound appearance in asymptomatic subjects. *Diagnostic and Interventional Imaging*, *100*(9), 521-5. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2019.03.007>
- Chen, Q., Shen, P., Zhang, B., Chen, Y., & Zheng, C. (2023). A meta-analysis of the risk factors for lateral epicondylitis. *Journal of Hand Therapy*, S0894113023000753. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2023.05.013>
- Chesterton, L. S., Barlas, P., Foster, N. E., Baxter, D. G., & Wright, C. C. (2003). Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain*, *101*(3), 259-66. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00330-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00330-5)
- Chiang, H. C., Ko, Y. C., Chen, S. S., Yu, H. S., Wu, T. N., & Chang, P. Y. (1993). Prevalence of shoulder and upper-limb disorders among workers in the fish-processing industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, *19*(2), 126-31. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1496>
- Chiu, I. M., Von Hehn, C. A., & Woolf, C. J. (2012). Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nature Neuroscience*, *15*(8), 1063-7. <https://doi.org/10.1038/nn.3144>

- Cho, Y., Yeo, J., Lee, Y.-S., Kim, E. J., Nam, D., Park, Y.-C., Ha, I.-H., & Lee, Y. J. (2022). Healthcare Utilization for Lateral Epicondylitis: A 9-Year Analysis of the 2010–2018 Health Insurance Review and Assessment Service National Patient Sample Data. *Healthcare*, *10*(4), 636. <https://doi.org/10.3390/healthcare10040636>
- Chourasia, A. O., Buhr, K. A., Rabago, D. P., Kijowski, R., Lee, K. S., Ryan, M. P., Grettie-Belling, J. M., & Sesto, M. E. (2013). Relationships Between Biomechanics, Tendon Pathology, and Function in Individuals With Lateral Epicondylosis. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, *43*(6), 368-78. <https://doi.org/10.2519/jospt.2013.4411>
- Clarke, A. W., Ahmad, M., Curtis, M., & Connell, D. A. (2010). Lateral Elbow Tendinopathy: Correlation of Ultrasound Findings With Pain and Functional Disability. *The American Journal of Sports Medicine*, *38*(6), 1209-1214. <https://doi.org/10.1177/0363546509359066>
- Coenen, W. (2008). Über ein diagnostisches Zeichen bei der sogenannten Epicondylitis humeri radialis. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, *124*(03), 323-6. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1044569>
- Cohen, J. (1973). Eta-Squared and Partial Eta-Squared in Fixed Factor Anova Designs. *Educational and Psychological Measurement*, *33*(1), 107-12. <https://doi.org/10.1177/001316447303300111>
- Cohen, S. P., & Mao, J. (2014). Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. *BMJ*, *348*(feb05 6), f7656-f7656. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7656>
- Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*, *397*(10289), 2082-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)

- Connell, D., Burke, F., Coombes, P., McNealy, S., Freeman, D., Pryde, D., & Hoy, G. (2001). Sonographic Examination of Lateral Epicondylitis. *American Journal of Roentgenology*, 176(3), 777-82. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.3.1760777>
- Cook, J. L., Khan, K. M., Harcourt, P. R., Kiss, Z. S., Fehramann, M. W., Griffiths, L., & Wark, J. D. (1998). Patellar Tendon Ultrasonography in Asymptomatic Active Athletes Reveals Hypoechoic Regions: A Study of 320 Tendons. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 8(2), 73-7. <https://doi.org/10.1097/00042752-199804000-00001>
- Cook, J. L., & Purdam, C. R. (2009). Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *British Journal of Sports Medicine*, 43(6), 409-16. <https://doi.org/10.1136/bjism.2008.051193>
- Cook, J. L., Rio, E., Purdam, C. R., & Docking, S. I. (2016). Revisiting the continuum model of tendon pathology: What is its merit in clinical practice and research? *British Journal of Sports Medicine*, 50(19), 1187-91. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095422>
- Cook, J. L., Rio, E., Purdam, C. R., Girdwood, M., Ortega-Cebrian, S., & Docking, S. I. (2017). El continuum de la patología de tendón: Concepto actual e implicaciones clínicas. *Apunts. Medicina de l'Esport*, 52(194), 61-9. <https://doi.org/10.1016/j.apunts.2017.05.002>
- Cooke, N., Obst, S., Vicenzino, B., Hodges, P. W., & Heales, L. J. (2021). Upper limb position affects pain-free grip strength in individuals with lateral elbow tendinopathy. *Physiotherapy Research International*, 26(3). <https://doi.org/10.1002/pri.1906>
- Coombes, B. K., Bisset, L., Brooks, P., Khan, A., & Vicenzino, B. (2013). Effect of Corticosteroid Injection, Physiotherapy, or Both on Clinical Outcomes in Patients

- With Unilateral Lateral Epicondylalgia. *JAMA*, 309(5), 461.
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.129>
- Coombes, B. K., Bisset, L., & Vicenzino, B. (2009). A new integrative model of lateral epicondylalgia. *British Journal of Sports Medicine*, 43(4), 252-8.
<https://doi.org/10.1136/bjsm.2008.052738>
- Coombes, B. K., Bisset, L., & Vicenzino, B. (2012). Thermal Hyperalgesia Distinguishes Those With Severe Pain and Disability in Unilateral Lateral Epicondylalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 28(7), 595-601.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31823dd333>
- Coombes, B. K., Bisset, L., & Vicenzino, B. (2015a). Cold Hyperalgesia Associated With Poorer Prognosis in Lateral Epicondylalgia: A 1-Year Prognostic Study of Physical and Psychological Factors. *The Clinical Journal of Pain*, 31(1), 30-35.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000078>
- Coombes, B. K., Bisset, L., & Vicenzino, B. (2015b). Management of Lateral Elbow Tendinopathy: One Size Does Not Fit All. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 45(11), 938-49. <https://doi.org/10.2519/jospt.2015.5841>
- Coronado, R. A., & George, S. Z. (2018). The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskeletal Science and Practice*, 36, 61-7.
<https://doi.org/10.1016/j.msksp.2018.04.009>
- Costigan, M., Scholz, J., & Woolf, C. J. (2009). Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. *Annual Review of Neuroscience*, 32(1), 1-32. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135531>
- Cravens, G., & Kline, D. G. (1990). Posterior interosseous nerve palsies: *Neurosurgery*, 397. <https://doi.org/10.1097/00006123-199009000-00009>

- Cuesta-Vargas, A. I., Neblett, R., Chiarotto, A., Kregel, J., Nijs, J., Van Wilgen, C. P., Pitance, L., Knezevic, A., Gatchel, R. J., Mayer, T. G., Viti, C., Roldan-Jiménez, C., Testa, M., Caumo, W., Jeremic-Knezevic, M., & Luciano, J. V. (2018). Dimensionality and Reliability of the Central Sensitization Inventory in a Pooled Multicountry Sample. *The Journal of Pain*, *19*(3), 317-29. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.11.006>
- Cuesta-Vargas, A. I., Roldan-Jimenez, C., Neblett, R., & Gatchel, R. J. (2016). Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. *SpringerPlus*, *5*(1), 1837. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3515-4>
- Dabholkar, A. S., Kalbande, V. M., & Yardi, S. (2013). Neural Tissue Mobilisation Using ULTT2b and Radial Head Mobilisation v/s Exercise Programme in Lateral Epicondylitis. *Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy - An International Journal*, *7*(4), 247. <https://doi.org/10.5958/j.0973-5674.7.4.157>
- Dahlin, L. B., & Lundborg, G. (1990). The Neurone and Its Response to Peripheral Nerve Compression. *Journal of Hand Surgery*, *15*(1), 5-10. https://doi.org/10.1016/0266-7681_90_90040-B
- Dakin, S. G., Dudhia, J., & Smith, R. K. W. (2014). Resolving an inflammatory concept: The importance of inflammation and resolution in tendinopathy. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *158*(3-4), 121-7. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.01.007>
- de la Cruz Torres, B. (2020). Strength–Duration Curves of Radial Nerve in Patients With Lateral Elbow Pain. *Journal of Sport Rehabilitation*, *29*(6), 754-9. <https://doi.org/10.1123/jsr.2018-0405>
- De Smedt, T., de Jong, A., Van Leemput, W., Lieven, D., & Van Glabbeek, F. (2007). Lateral epicondylitis in tennis: Update on aetiology, biomechanics and treatment.

British Journal of Sports Medicine, 41(11), 816-9.

<https://doi.org/10.1136/bjism.2007.036723>

Dean, B. J. F., Franklin, S. L., & Carr, A. J. (2013). The Peripheral Neuronal Phenotype is Important in the Pathogenesis of Painful Human Tendinopathy: A Systematic Review. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 471(9), 3036-46. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3010-y>

Dean, B. J. F., Gwilym, S. E., & Carr, A. J. (2013). Why does my shoulder hurt? A review of the neuroanatomical and biochemical basis of shoulder pain. *British Journal of Sports Medicine*, 47(17), 1095-104. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091492>

Degen, R. M., Conti, M. S., Camp, C. L., Altchek, D. W., Dines, J. S., & Werner, B. C. (2018). Epidemiology and Disease Burden of Lateral Epicondylitis in the USA: Analysis of 85,318 Patients. *HSS Journal*, 14(1), 9-14. <https://doi.org/10.1007/s11420-017-9559-3>

De-la-Cruz-Torres, B., Abuín-Porras, V., Navarro-Flores, E., Calvo-Lobo, C., & Romero-Morales, C. (2021a). Ultrasound-Guided Percutaneous Neuromodulation in Patients with Chronic Lateral Epicondylalgia: A Pilot Randomized Clinical Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4877. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094877>

De-la-Cruz-Torres, B., Abuín-Porras, V., Navarro-Flores, E., Calvo-Lobo, C., & Romero-Morales, C. (2021b). Ultrasound-Guided Percutaneous Neuromodulation in Patients with Chronic Lateral Epicondylalgia: A Pilot Randomized Clinical Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4877. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094877>

Descatha, A., Albo, F., Leclerc, A., Carton, M., Godeau, D., Roquelaure, Y., Petit, A., & Aublet-Cuvelier, A. (2016). Lateral Epicondylitis and Physical Exposure at

Work? A Review of Prospective Studies and Meta-Analysis: Work Exposure and Lateral Epicondylitis. *Arthritis Care & Research*, 68(11), 1681-7. <https://doi.org/10.1002/acr.22874>

Di Filippo, L., Vincenzi, S., Pennella, D., & Maselli, F. (2022). Treatment, Diagnostic Criteria and Variability of Terminology for Lateral Elbow Pain: Findings from an Overview of Systematic Reviews. *Healthcare*, 10(6), 1095. <https://doi.org/10.3390/healthcare10061095>

Dilley, A., Lynn, B., & Pang, S. J. (2005). Pressure and stretch mechanosensitivity of peripheral nerve fibres following local inflammation of the nerve trunk. *Pain*, 117(3), 462-72. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.018>

Dines, J. S., Bedi, A., Williams, P. N., Dodson, C. C., Ellenbecker, T. S., Altchek, D. W., Windler, G., & Dines, D. M. (2015). Tennis Injuries: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 23(3), 181-9. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-13-00148>

Dones, V. (2014). The Sensitivity of the Provocation Tests in Replicating Pain on the Lateral Elbow Area of Participants with Lateral Epicondylalgia. *Journal of Case Reports and Clinical Research Studies*, 1.

Dones, V. C., Grimmer, K., Thoirs, K., Suarez, C. G., & Luker, J. (2014). The diagnostic validity of musculoskeletal ultrasound in lateral epicondylalgia: A systematic review. *BMC Medical Imaging*, 14(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-14-10>

Doran, A., Gresham, G. A., Rushton, N., & Watson, C. (1990). Tennis elbow: A clinicopathologic study of 22 cases followed for 2 years. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 61(6), 535-8. <https://doi.org/10.3109/17453679008993577>

- Dorf, E. R., Chhabra, A. B., Golish, S. R., McGinty, J. L., & Pannunzio, M. E. (2007). Effect of Elbow Position on Grip Strength in the Evaluation of Lateral Epicondylitis. *The Journal of Hand Surgery*, 32(6), 882-6. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2007.04.010>
- Drechsler, W. I., Knarr, J. F., & Snyder-Mackler, L. (1997). A Comparison of Two Treatment Regimens for Lateral Epicondylitis: A Randomized Trial of Clinical Interventions. *Journal of Sport Rehabilitation*, 6(3), 226-34. <https://doi.org/10.1123/jsr.6.3.226>
- du Toit, C., Stieler, M., Saunders, R., Bisset, L., & Vicenzino, B. (2008). Diagnostic accuracy of power Doppler ultrasound in patients with chronic tennis elbow. *British Journal of Sports Medicine*, 42(11), 572-6. <https://doi.org/10.1136/bjism.2007.043901>
- Duleba, A., & Olive, D. (1996). Regression Analysis and Multivariate Analysis. *Seminars in Reproductive Medicine*, 14(02), 139-53. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1016322>
- Eby, S. F., Teramoto, M., Lider, J., Lash, M., Caragea, M., & Cushman, D. M. (2023). Sonographic peripheral nerve cross-sectional area in adults, excluding median and ulnar nerves: A systematic review and meta-analysis. *Muscle & Nerve*, 68(1), 20-8. <https://doi.org/10.1002/mus.27783>
- Elliott, M. B., Barr, A. E., Kietrys, D. M., Al-Shatti, T., Amin, M., & Barbe, M. F. (2008). Peripheral neuritis and increased spinal cord neurochemicals are induced in a model of repetitive motion injury with low force and repetition exposure. *Brain Research*, 1218, 103-13. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.04.029>
- Elvey, R. L. (1986). Treatment of Arm Pain Associated with Abnormal Brachial Plexus Tension. *Australian Journal of Physiotherapy*, 32(4), 225-30. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60655-3](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60655-3)

- Erak, S., Day, R., & Wang, A. (2004). The Role of Supinator in the Pathogenesis of Chronic Lateral Elbow Pain: A Biomechanical Study. *Journal of Hand Surgery*, 29(5), 461-4. <https://doi.org/10.1016/J.JHSB.2004.06.001>
- Fairbank, S. M., & Corlett, R. J. (2002). The Role of the Extensor Digitorum Communis Muscle in Lateral Epicondylitis. *Journal of Hand Surgery*, 27(5), 405-9. <https://doi.org/10.1054/jhsb.2002.0761>
- Fernández-Carnero, J., Binderup, A. T., Ge, H.-Y., Fernández-De-Las-Peñas, C., Arendt-Nielsen, L., & Madeleine, P. (2010). Pressure Pain Sensitivity Mapping in Experimentally Induced Lateral Epicondylalgia. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 42(5), 922-7. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181c29eab>
- Fernández-Carnero, J., Fernández-de-las-Peñas, C., de la Llave-Rincón, A. I., Ge, H.-Y., & Arendt-Nielsen, L. (2007). Prevalence of and Referred Pain From Myofascial Trigger Points in the Forearm Muscles in Patients With Lateral Epicondylalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 23(4), 353-60. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31803b3785>
- Fernández-Carnero, J., Fernández-de-las-Peñas, C., de la Llave-Rincón, A. I., Ge, H.-Y., & Arendt-Nielsen, L. (2009). Widespread Mechanical Pain Hypersensitivity as Sign of Central Sensitization in Unilateral Epicondylalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 25(7), 555-61. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181a68a040>
- Fernández-Carnero, J., Fernández-de-las-Peñas, C., Sterling, M., Souvlis, T., Arendt-Nielsen, L., & Vicenzino, B. (2009). Exploration of the Extent of Somato-Sensory Impairment in Patients with Unilateral Lateral Epicondylalgia. *The Journal of Pain*, 10(11), 1179-85. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.04.015>
- Fernández-de-las-peñas, C., Arias-Burúa, J. L., Ortega-Santiago, R., & De-la-Llave-Rincón, A. I. (2020). Understanding central sensitization for advances in

- management of carpal tunnel syndrome. *F1000Research*, 9, 605.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.22570.1>
- Fernández-de-las-Peñas, C., Navarro-Santana, M. J., Cleland, J. A., Arias-Buría, J. L., & Plaza-Manzano, G. (2021). Evidence of Bilateral Localized, but Not Widespread, Pressure Pain Hypersensitivity in Patients With Upper Extremity Tendinopathy/Overuse Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Physical Therapy*, 101(8), pzab131. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab131>
- Fernández-de-las-Peñas, C., Nijs, J., Cagnie, B., Gerwin, R. D., Plaza-Manzano, G., Valera-Calero, J. A., & Arendt-Nielsen, L. (2023). Myofascial Pain Syndrome: A Nociceptive Condition Comorbid with Neuropathic or Nociplastic Pain. *Life*, 13(3), 694. <https://doi.org/10.3390/life13030694>
- Fernández-de-las-Peñas, C., Ortega-Santiago, R., Ambite-Quesada, S., Jiménez-García, R., Arroyo-Morales, M., & Cleland, J. A. (2010). Specific Mechanical Pain Hypersensitivity Over Peripheral Nerve Trunks in Women With Either Unilateral Epicondylalgia or Carpal Tunnel Syndrome. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 40(11), 751-60. <https://doi.org/10.2519/jospt.2010.3331>
- Fernández-de-las-Peñas, C., Parás-Bravo, P., Ferrer-Pargada, D., Cancela-Celleruelo, I., Rodríguez-Jiménez, J., Nijs, J., Arendt-Nielsen, L., & Herrero-Montes, M. (2023). Sensitization symptoms are associated with psychological and cognitive variables in COVID -19 survivors exhibiting POST-COVID pain. *Pain Practice*, 23(1), 23-31. <https://doi.org/10.1111/papr.13146>
- Ferro Moura Franco, K., Lenoir, D., Dos Santos Franco, Y. R., Jandre Reis, F. J., Nunes Cabral, C. M., & Meeus, M. (2021). Prescription of exercises for the treatment of chronic pain along the continuum of nociplastic pain: A systematic review with meta-analysis. *European Journal of Pain*, 25(1), 51-70.
<https://doi.org/10.1002/ejp.1666>

- Fisse, A. L., Katsanos, A. H., Gold, R., Pitarokoili, K., & Krogias, C. (2021). Cross-sectional area reference values for peripheral nerve ultrasound in adults: A systematic review and meta-analysis—Part I: Upper extremity nerves. *European Journal of Neurology*, 28(5), 1684-91. <https://doi.org/10.1111/ene.14759>
- Fitzcharles, M.-A., Cohen, S. P., Clauw, D. J., Littlejohn, G., Usui, C., & Häuser, W. (2021). Nociplastic pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*, 397(10289), 2098-110. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00392-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00392-5)
- Frohse, M. (1908). Die muskeln des menschlichen armes. *Handbuch der Anatomie des Menschen.*, 80-83.
- Gallego-Izquierdo, T., Ruiz-Vindel, J., Ferragut-Garcías, A., Martínez-Merineró, P., Montañez-Aguilera, F. J., Noriega-Matanza, C., Achalandabaso-Ochoa, A., & Pecos-Martín, D. (2020). Adaptation and transcultural translation into Spanish of the Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation Questionnaire. *Journal of Orthopaedic Research*, June, 1-7. <https://doi.org/10.1002/jor.24820>
- Giske, L., Bautz-Holter, E., Sandvik, L., & Røe, C. (2009). Relationship Between Pain and Neuropathic Symptoms in Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Medicine*, 10(5), 910-7. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00622.x>
- Gold, J. E., d'Errico, A., Katz, J. N., Gore, R., & Punnett, L. (2009). Specific and non-specific upper extremity musculoskeletal disorder syndromes in automobile manufacturing workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 52(2), 124-32. <https://doi.org/10.1002/ajim.20653>
- Graven-Nielsen, T., & Mense, S. (2001). The Peripheral Apparatus of Muscle Pain: Evidence From Animal and Human Studies: *The Clinical Journal of Pain*, 17(1), 2-10. <https://doi.org/10.1097/00002508-200103000-00002>

- Greenbaum, B., Itamura, J., Vangsness, C. T., Tibone, J., & Atkinson, R. (1999). Extensor carpi radialis brevis: An anatomical analysis of its origin. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 81-B(5), 926-9. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.81B5.0810926>
- Greenspan, J. D., Craft, R. M., LeResche, L., Arendt-Nielsen, L., Berkley, K. J., Fillingim, R. B., Gold, M. S., Holdcroft, A., Lautenbacher, S., Mayer, E. A., Mogil, J. S., Murphy, A. Z., & Traub, R. J. (2007). Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. *Pain*, 132(Supplement 1), S26-S45. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.014>
- Gruchow, H. W., & Pelletier, D. (1979). An epidemiologic study of tennis elbow: Incidence, recurrence, and effectiveness of prevention strategies. *The American Journal of Sports Medicine*, 7(4), 234-8. <https://doi.org/10.1177/036354657900700405>
- Gupta, R., Villablanca, P. J., & Jones, N. F. (2001). Evaluation of an acute nerve compression injury with magnetic resonance neurography. *The Journal of Hand Surgery*, 26(6), 1093-9. <https://doi.org/10.1053/jhsu.2001.28763>
- Gürçay, E., Karahmet, Ö. Z., Kara, M., Onat, Ş. Ş., Ata, A. M., Ünlü, E., & Özçakar, L. (2016). Ultrasonographic Evaluation of the Radial Nerves in Patients with Unilateral Refractory Lateral Epicondylitis. *Pain Medicine*, pnw181. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw181>
- Haahr, J. P. (2003). Prognostic factors in lateral epicondylitis: A randomized trial with one-year follow-up in 266 new cases treated with minimal occupational intervention or the usual approach in general practice. *Rheumatology*, 42(10), 1216-25. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg360>
- Haker, E. (1993). Lateral epicondylalgia: Diagnosis, treatment and evaluation. *Crit Rev Phys Rehabil Med*, 5(2), 129-54.

- Haker, E., & Lundeberg, T. (1990). Laser treatment applied to acupuncture points in lateral humeral epicondylalgia. A double-blind study. *Pain*, *43*(2), 243-7. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(90\)91078-W](https://doi.org/10.1016/0304-3959(90)91078-W)
- Heales, L. J., Bergin, M. J. G., Vicenzino, B., & Hodges, P. W. (2016). Forearm Muscle Activity in Lateral Epicondylalgia: A Systematic Review with Quantitative Analysis. *Sports Medicine*, *46*(12), 1833-45. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0539-4>
- Heales, L. J., Broadhurst, N., Mellor, R., Hodges, P. W., & Vicenzino, B. (2014). Diagnostic Ultrasound Imaging for Lateral Epicondylalgia: A Case–Control Study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *46*(11), 2070-6. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000345>
- Heales, L. J., Lim, E. C. W., Hodges, P. W., & Vicenzino, B. (2014). Sensory and motor deficits exist on the non-injured side of patients with unilateral tendon pain and disability—implications for central nervous system involvement: A systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, *48*(19), 1400-6. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092535>
- Hegmann, K. T., Thiese, M. S., Wood, E. M., Garg, A., Kapellusch, J. M., Foster, J., Biggs, J., Edwards, H., Wertsch, J., & Kendall, R. (2014). Impacts of Differences in Epidemiological Case Definitions on Prevalence for Upper-Extremity Musculoskeletal Disorders. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*, *56*(1), 191-202. <https://doi.org/10.1177/0018720813487202>
- Hendriks, E., Voogt, L., Lenoir, D., Coppieters, I., & Ickmans, K. (2020). Convergent Validity of the Central Sensitization Inventory in Chronic Whiplash-Associated Disorders; Associations with Quantitative Sensory Testing, Pain Intensity,

- Fatigue, and Psychosocial Factors. *Pain Medicine*, 21(12), 3401-12.
<https://doi.org/10.1093/pm/pnaa276>
- Herquelot, E., Guéguen, A., Roquelaure, Y., Bodin, J., Sérazin, C., Ha, C., Leclerc, A., Goldberg, M., Zins, M., & Descatha, A. (2013). Work-related risk factors for incidence of lateral epicondylitis in a large working population. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 39(6), 578-88.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.3380>
- Hoegh, M. (2022a). Pain Science in Practice (Part 3): *Peripheral Sensitization*. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 52(6), 303-6.
<https://doi.org/10.2519/jospt.2022.11202>
- Hoegh, M. (2022b). Pain Science in Practice: What Is Pain Neuroscience? Part 1. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 52(4), 163-5.
<https://doi.org/10.2519/jospt.2022.10995>
- Hoegh, M. (2023). Pain Science in Practice (Part 4): *Central Sensitization I*. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 53(1), 1-4.
<https://doi.org/10.2519/jospt.2023.11569>
- Hoheisel, U., Mense, S., Simons, D. G., & Yu, X.-M. (1993). Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: A model for referral of muscle pain? *Neuroscience Letters*, 153(1), 9-12. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90064-R](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90064-R)
- Hübscher, M., Moloney, N., Leaver, A., Rebbeck, T., McAuley, J. H., & Refshauge, K. M. (2013). Relationship between quantitative sensory testing and pain or disability in people with spinal pain—A systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(9), 1497-504. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.031>
- Hudak, P. L., Amadio, P. C., Bombardier, C., Beaton, D., Cole, D., Davis, A., Hawker, G., Katz, J. N., Makela, M., Marx, R. G., Punnett, L., & Wright, J. (1996).

- Development of an upper extremity outcome measure: The DASH (disabilities of the arm, shoulder, and head). *American Journal of Industrial Medicine*, 29(6), 602-8. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199606\)29:6<602::AID-AJIM4>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199606)29:6<602::AID-AJIM4>3.0.CO;2-L)
- Hudak, P. L., Cole, D. C., & Haines, A. T. (1996). Understanding prognosis to improve rehabilitation: The example of lateral elbow pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 77(6), 586-93. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(96\)90300-7](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(96)90300-7)
- Hurth, A., Nijzink-Ter Steege, J., Scheepbouwer, P., Roose, E., Lahousse, A., Leysen, L., Stas, L., Kregel, J., Salvat, E., & Nijs, J. (2021). Assessment of Central Sensitization in Breast Cancer Survivors: Convergent Validity and Use of the Central Sensitization Inventory (CSI) and Its Short-Form as a Clustering Tool. *Clinics and Practice*, 11(3), 607-18. <https://doi.org/10.3390/clinpract11030076>
- Husarik, D. B., Saupe, N., Pfirrmann, C. W. A., Jost, B., Hodler, J., & Zanetti, M. (2010). Ligaments and Plicae of the Elbow: Normal MR Imaging Variability in 60 Asymptomatic Subjects. *Radiology*, 257(1), 185-94. <https://doi.org/10.1148/radiol.10092163>
- Jazayeri Shooshtari, S. M., Didehdar, D., & Moghtaderi Esfahani, A. R. (2007). Tibial and peroneal nerve conduction studies in ankle sprain. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 47(6), 301-4.
- Jenkins, D. G., & Quintana-Ascencio, P. F. (2020). A solution to minimum sample size for regressions. *PLOS ONE*, 15(2), e0229345. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229345>
- Jensen, M. P., Turner, J. A., Romano, J. M., & Fisher, L. D. (1999). Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures: *Pain*, 83(2), 157-62. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00101-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00101-3)

- Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*, *13*(9), 924-35. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70102-4)
- Jespersen, A., Amris, K., Graven-Nielsen, T., Arendt-Nielsen, L., Bartels, E. M., Torp-Pedersen, S., Bliddal, H., & Danneskiold-Samsøe, B. (2013). Assessment of Pressure-Pain Thresholds and Central Sensitization of Pain in Lateral Epicondylalgia. *Pain Medicine*, *14*(2), 297-304. <https://doi.org/10.1111/pme.12021>
- Jewson, J. L., Lambert, E. A., Docking, S., Storr, M., Lambert, G. W., & Gaida, J. E. (2017). Pain duration is associated with increased muscle sympathetic nerve activity in patients with Achilles tendinopathy. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *27*(12), 1942-9. <https://doi.org/10.1111/sms.12820>
- Jewson, J. L., Lambert, G. W., Storr, M., & Gaida, J. E. (2015). The Sympathetic Nervous System and Tendinopathy: A Systematic Review. *Sports Medicine*, *45*(5), 727-43. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0300-9>
- JH Cyriax. (1936). The pathology and treatment of tennis elbow. *Journal of Bone and Joint Surgery, American Volume*, *18*, 921-40.
- Ji, R.-R., Kohno, T., Moore, K. A., & Woolf, C. J. (2003). Central sensitization and LTP: Do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in Neurosciences*, *26*(12), 696-705. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2003.09.017>
- Jones, J. R. (1998). *Self-reported work-related illness in 1995: Results from a household survey*. HSE Books.
- Kalainov, D. M., & Cohen, M. S. (2005). Posterolateral Rotatory Instability of the Elbow in Association with Lateral Epicondylitis: A Report of Three Cases. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, *87*(5), 1120-5. <https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02293>

- Kaplan, P. E. (1984). Posterior interosseous neuropathies: Natural history. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 65(7), 399-400.
- Kara, M., Özçakar, L., Tiftik, T., Kaymak, B., Özel, S., Akkuş, S., & Akıncı, A. (2012). Sonographic Evaluation of Sciatic Nerves in Patients With Unilateral Sciatica. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(9), 1598-1602. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.03.013>
- Karanasios, S., Korakakis, V., Moutzouri, M., Drakonaki, E., Koci, K., Pantazopoulou, V., Tsepis, E., & Gioftsos, G. (2021). Diagnostic accuracy of examination tests for lateral elbow tendinopathy (LET) – A systematic review. *Journal of Hand Therapy*, S0894113021000399. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2021.02.002>
- Kelley, J. D., Lombardo, S. J., Pink, M., Perry, J., & Giangarra, C. E. (1994). Electromyographic and Cinematographic Analysis of Elbow Function in Tennis Players with Lateral Epicondylitis. *The American Journal of Sports Medicine*, 22(3), 359-63. <https://doi.org/10.1177/036354659402200311>
- Khan, K. M., Cook, J. L., Bonar, F., Harcourt, P., & Strom, M. (1999). Histopathology of Common Tendinopathies: Update and Implications for Clinical Management. *Sports Medicine*, 27(6), 393-408. <https://doi.org/10.2165/00007256-199927060-00004>
- Kim, D. H., Gambardella, R. A., Elattrache, N. S., Yocum, L. A., & Jobe, F. W. (2006). Arthroscopic Treatment of Posterolateral Elbow Impingement from Lateral Synovial Plicae in Throwing Athletes and Golfers. *The American Journal of Sports Medicine*, 34(3), 438-44. <https://doi.org/10.1177/0363546505281917>
- Kim, Y., Ha, D. H., & Lee, S. M. (2017). Ultrasonographic findings of posterior interosseous nerve syndrome. *Ultrasonography*, 36(4), 363-9. <https://doi.org/10.14366/usg.17007>

- Kitao, A., Hirata, H., Morita, A., Yoshida, T., & Uchida, A. (1997). Transient Damage to the Axonal Transport System without Wallerian Degeneration by Acute Nerve Compression. *Experimental Neurology*, *147*(2), 248-55. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6601>
- Kosek, E., Clauw, D., Nijs, J., Baron, R., Gilron, I., Harris, R. E., Mico, J.-A., Rice, A. S. C., & Sterling, M. (2021). Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: Clinical criteria and grading system. *Pain*, *162*(11), 2629-34. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002324>
- Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J.-A., Rice, A. S. C., Rief, W., & Sluka, A. K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*, *157*(7), 1382-6. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000507>
- Kotnis, N. A., Chiavaras, M. M., & Harish, S. (2012). Lateral epicondylitis and beyond: Imaging of lateral elbow pain with clinical-radiologic correlation. *Skeletal Radiology*, *41*(4), 369-86. <https://doi.org/10.1007/s00256-011-1343-8>
- Kouzaki, K., Nakazato, K., Mizuno, M., Yonechi, T., Higo, Y., Kubo, Y., Kono, T., & Hiranuma, K. (2017). Sciatic Nerve Conductivity is Impaired by Hamstring Strain Injuries. *International Journal of Sports Medicine*, *38*(11), 803-8. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115735>
- Kraushaar, B. S., & Nirschl, R. P. (1999). Tendinosis of the elbow (tennis elbow). Clinical features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, *81*(2), 259-78.
- Krogh, T., Fredberg, U., Christensen, R., Stengaard-Pedersen, K., & Ellingsen, T. (2013). Ultrasonographic Assessment of Tendon Thickness, Doppler Activity and Bony Spurs of the Elbow in Patients with Lateral Epicondylitis and Healthy Subjects:

- A Reliability and Agreement Study. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*, 34(05), 468-74. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335951>
- Krogh, T. P., Fredberg, U., Ammitzbøl, C., & Ellingsen, T. (2017). Ultrasonographic Characteristics of the Common Extensor Tendon of the Elbow in Asymptomatic Individuals: Thickness, Color Doppler Activity, and Bony Spurs. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 5(5), 232596711770418. <https://doi.org/10.1177/2325967117704186>
- Kurppa, K., Viikari-Juntura, E., Kuosma, E., Huuskonen, M., & Kivi, P. (1991). Incidence of tenosynovitis or peritendinitis and epicondylitis in a meat-processing factory. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 17(1), 32-7. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1737>
- Kwak, D., Moon, S., Park, J. W., Lee, D. H., & Lee, J. I. (2023). Effects of Statin Treatment on the Development of Tendinopathy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 11(7), 23259671231167851. <https://doi.org/10.1177/23259671231167851>
- LaBan, M. M., Iyer, R., & Tamler, M. S. (2005). Occult Periarthrosis of the Shoulder: A Possible Progenitor of Tennis Elbow. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 84(11), 895-8. <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000176548.18362.67>
- Leclerc, A., Landre, M.-F., Chastang, J.-F., Niedhammer, I., Roquelaure, Y., & Study Group on Repetitive Work, the. (2001). Upper-limb disorders in repetitive work. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 27(4), 268-78. <https://doi.org/10.5271/sjweh.614>
- Lee, J.-T., Azari, K., & Jones, N. F. (2008). Long term results of radial tunnel release – the effect of co-existing tennis elbow, multiple compression syndromes and

- workers' compensation. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 61(9), 1095-9. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.07.018>
- Lee, M. H., Cha, J. G., Jin, W., Kim, B. S., Park, J. S., Lee, H. K., & Hong, H. S. (2011). Utility of Sonographic Measurement of the Common Tensor Tendon in Patients With Lateral Epicondylitis. *American Journal of Roentgenology*, 196(6), 1363-7. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5769>
- Levin, D., Nazarian, L. N., Miller, T. T., O'Kane, P. L., Feld, R. I., Parker, L., & McShane, J. M. (2005). Lateral Epicondylitis of the Elbow: US Findings. *Radiology*, 237(1), 230-4. <https://doi.org/10.1148/radiol.2371040784>
- Li, J. X. L., Wang, X., Henry, A., Anderson, C. S., Hammond, N., Harris, K., Liu, H., Loffler, K., Myburgh, J., Pandian, J., Smyth, B., Venkatesh, B., Carcel, C., & Woodward, M. (2023). Sex differences in pain expressed by patients across diverse disease states: Individual patient data meta-analysis of 33,957 participants in 10 randomized controlled trials. *Pain*, 164(8), 1666-76. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002884>
- Lim, E. C. W., Sterling, M., Pedler, A., Coombes, B. K., & Vicenzino, B. (2012). Evidence of Spinal Cord Hyperexcitability as Measured With Nociceptive Flexion Reflex (NFR) Threshold in Chronic Lateral Epicondylalgia With or Without a Positive Neurodynamic Test. *The Journal of Pain*, 13(7), 676-84. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.04.005>
- Lim, E. C. W., Sterling, M., & Vicenzino, B. (2017). Chronic Lateral Epicondylalgia Does Not Exhibit Mechanical Pain Modulation in Response to Noxious Conditioning Heat Stimulus. *The Clinical Journal of Pain*, 33(10), 932-8. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000475>
- Ljung, B.-O., Alfredson, H., & Forsgren, S. (2004). Neurokinin 1-receptors and sensory neuropeptides in tendon insertions at the medial and lateral epicondyles of the

- humerus Studies on tennis elbow and medial epicondylalgia. *Journal of Orthopaedic Research*, 22(2), 321-7. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(03\)00183-9](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(03)00183-9)
- Ljung, B.-O., Forsgren, S., & Fridén, J. (1999). Sympathetic and Sensory Innervations Are Heterogeneously Distributed in Relation to the Blood Vessels at the Extensor carpi radialis brevis Muscle Origin of Man. *Cells Tissues Organs*, 165(1), 45-54. <https://doi.org/10.1159/000016673>
- López-de-Uralde-Villanueva, I., Gil-Martínez, A., Candelas-Fernández, P., De Andrés-Ares, J., Beltrán-Alacreu, H., & La Touche, R. (2018). Validación y fiabilidad de la versión española de la escala autoadministrada de Evaluación de Signos y Síntomas Neuropáticos de Leeds (S-LANSS). *Neurología*, 33(8), 505-14. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.009>
- Lucado, A. M., Day, J. M., Vincent, J. I., MacDermid, J. C., Fedorczyk, J., Grewal, R., & Martin, R. L. (2022). Lateral Elbow Pain and Muscle Function Impairments: Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability and Health from the Academy of Hand and Upper Extremity Physical Therapy and the Academy of Orthopaedic Physical Therapy of the American Physical Therapy Association. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 52(12), CPG1-CPG111. <https://doi.org/10.2519/jospt.2022.0302>
- Ma, K.-L., & Wang, H.-Q. (2020). Management of Lateral Epicondylitis: A Narrative Literature Review. *Pain Research and Management*, 2020, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2020/6965381>
- Mackay, D., Rangan, A., Hide, G., Hughes, T., & Latimer, J. (2003). The objective diagnosis of early tennis elbow by magnetic resonance imaging. *Occupational Medicine (Oxford, England)*, 53(5), 309-12.

- Major HP. (1883). *Lawn-tennis elbow*. 15, 557.
- Martínez-Payá, J. J., Ríos-Díaz, J., Del Baño-Aledo, M. E., García-Martínez, D., De Groot-Ferrando, A., & Meroño-Gallut, J. (2015). Biomechanics of the Median Nerve During Stretching as Assessed by Ultrasonography. *Journal of Applied Biomechanics*, 31(6), 439-44. <https://doi.org/10.1123/jab.2015-0026>
- Martinoli, C. (2010). Musculoskeletal ultrasound: Technical guidelines. *Insights into Imaging*, 1(3), 99-141. <https://doi.org/10.1007/s13244-010-0032-9>
- Matthews, W., Ellis, R., Furness, J., & Hing, W. (2018). Classification of Tendon Matrix Change Using Ultrasound Imaging: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 44(10), 2059-80. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.05.022>
- Matthews, W., Ellis, R., Furness, J. W., Rathbone, E., & Hing, W. (2020). Staging achilles tendinopathy using ultrasound imaging: The development and investigation of a new ultrasound imaging criteria based on the continuum model of tendon pathology. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 6(1), e000699. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000699>
- Mense, S., & Craig, A. D. (1988). Spinal and supraspinal terminations of primary afferent fibers from the gastrocnemius-soleus muscle in the cat. *Neuroscience*, 26(3), 1023-35. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90117-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90117-0)
- Mense, S., Simons, D. G., Hoheisel, U., & Quenzer, B. (2003). Lesions of rat skeletal muscle after local block of acetylcholinesterase and neuromuscular stimulation. *Journal of Applied Physiology*, 94(6), 2494-501. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00727.2002>
- Meyer, R., Ringkamp, M., Campbell, J., & Raja, S. (2006). Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. En *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (pp. 3-34). <https://doi.org/10.1016/B0-443-07287-6/50006-0>

- Millar, N. L., Murrell, G. A. C., & McInnes, I. B. (2013). Alarmins in tendinopathy: Unravelling new mechanisms in a common disease. *Rheumatology*, *52*(5), 769-79. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes409>
- Millar, N. L., Murrell, G. A. C., & McInnes, I. B. (2017). Inflammatory mechanisms in tendinopathy – towards translation. *Nature Reviews Rheumatology*, *13*(2), 110-22. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.213>
- Millar, N. L., Silbernagel, K. G., Thorborg, K., Kirwan, P. D., Galatz, L. M., Abrams, G. D., Murrell, G. A. C., McInnes, I. B., & Rodeo, S. A. (2021). Tendinopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00234-1>
- Miller, T. T., Shapiro, M. A., Schultz, E., & Kalish, P. E. (2002). Comparison of sonography and MRI for diagnosing epicondylitis. *Journal of Clinical Ultrasound*, *30*(4), 193-202. <https://doi.org/10.1002/jcu.10063>
- Miyamoto, S., Iida, S., Miyashita, T., Katou, K., Kawarai, Y., Nakamura, J., Orita, S., & Ohtori, S. (2022). Mechanism of Chronic Pain of Symptomatic Hip Osteoarthritis by Association of its Distribution, Nociceptive, Neuropathic, Nociplastic, or Mixed-pain Screening, and the Prevalence of Lumbar Spinal Stenosis: A Cross-sectional Study. *The Clinical Journal of Pain*, *38*(2), 77-87. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000001004>
- Mogil, J. S. (2012). Sex differences in pain and pain inhibition: Multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(12), 859-66. <https://doi.org/10.1038/nrn3360>
- Moradi, A., Ebrahimzadeh, M. H., & Jupiter, J. B. (2015). Radial Tunnel Syndrome, Diagnostic and Treatment Dilemma. *The Archives of Bone and Joint Surgery*, *3*(3), 156-62.

- Morris, H. (1882). The rider's sprain. *The Lancet*, 120(3074), 133-34.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)26282-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)26282-0)
- Moss, P., Benson, H. A. E., Will, R., & Wright, A. (2018). Patients With Knee Osteoarthritis Who Score Highly on the PainDETECT Questionnaire Present With Multimodality Hyperalgesia, Increased Pain, and Impaired Physical Function. *The Clinical Journal of Pain*, 34(1), 15-21.
<https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000504>
- Navarro-Santana, M. J., Sanchez-Infante, J., Gómez-Chiguano, G. F., Cleland, J. A., López-de-Uralde-Villanueva, I., Fernández-de-las-Peñas, C., & Plaza-Manzano, G. (2020). Effects of trigger point dry needling on lateral epicondylalgia of musculoskeletal origin: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, 34(11), 1327-40. <https://doi.org/10.1177/0269215520937468>
- Neblett, R., Cohen, H., Choi, Y., Hartzell, M. M., Williams, M., Mayer, T. G., & Gatchel, R. J. (2013). The Central Sensitization Inventory (CSI): Establishing Clinically Significant Values for Identifying Central Sensitivity Syndromes in an Outpatient Chronic Pain Sample. *The Journal of Pain*, 14(5), 438-45.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.012>
- Nie, H., Arendt-Nielsen, L., Andersen, H., & Graven-Nielsen, T. (2005). Temporal Summation of Pain Evoked by Mechanical Stimulation in Deep and Superficial Tissue. *The Journal of Pain*, 6(6), 348-55.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.01.352>
- Nijs, J., George, S. Z., Clauw, D. J., Fernández-de-las-Peñas, C., Kosek, E., Ickmans, K., Fernández-Carnero, J., Polli, A., Kapreli, E., Huysmans, E., Cuesta-Vargas, A. I., Mani, R., Lundberg, M., Leysen, L., Rice, D., Sterling, M., & Curatolo, M. (2021). Central sensitisation in chronic pain conditions: Latest discoveries and

- their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology*, 3(5), e383-e392.
[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00032-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00032-1)
- Nijs, J., & Huysmans, E. (2022). Clinimetrics: The Central Sensitisation Inventory: a useful screening tool for clinicians, but not the gold standard. *Journal of Physiotherapy*, 68(3), 207. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2021.10.004>
- Nijs, J., Lahousse, A., Kapreli, E., Bilika, P., Saraçoğlu, İ., Malfliet, A., Coppieters, I., De Baets, L., Leysen, L., Roose, E., Clark, J., Voogt, L., & Huysmans, E. (2021). Nociplastic Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3203. <https://doi.org/10.3390/jcm10153203>
- Nijs, J., Leysen, L., Vanlauwe, J., Logghe, T., Ickmans, K., Polli, A., Malfliet, A., Coppieters, I., & Huysmans, E. (2019). Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: Time for change? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(16), 1961-70.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1647166>
- Nirschl, R. P., & Ashman, E. S. (2003). Elbow tendinopathy: Tennis elbow. *Clinics in Sports Medicine*, 22(4), 813-36. [https://doi.org/10.1016/S0278-5919\(03\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5919(03)00051-6)
- Nirschl, R. P., & Pettrone, F. A. (1979). Tennis elbow. The surgical treatment of lateral epicondylitis. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 61(6A), 832-9.
- Öhberg, L., Lorentzon, R., & Alfredson, H. (2001). Neovascularisation in Achilles tendons with painful tendinosis but not in normal tendons: An ultrasonographic investigation. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 9(4), 233-8.
<https://doi.org/10.1007/s001670000189>
- Ono, Y., Nakamura, R., Shimaoka, M., Hiruta, S., Hattori, Y., Ichihara, G., Kamijima, M., & Takeuchi, Y. (1998). Epicondylitis among cooks in nursery schools.

- Occupational and Environmental Medicine*, 55(3), 172-9.
<https://doi.org/10.1136/oem.55.3.172>
- Orr, N. L., Wahl, K. J., Lisonek, M., Joannou, A., Noga, H., Albert, A., Bedaiwy, M. A., Williams, C., Allaire, C., & Yong, P. J. (2022). Central sensitization inventory in endometriosis. *Pain*, 163(2), e234-e245.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002351>
- O'Sullivan, S. (1883). Tennis-elbow. *BMJ*, 8, 1168.
- Palaniswamy, V., Ng, S. K., Manickaraj, N., Ryan, M., Yelland, M., Rabago, D., & Bisset, L. (2018). Relationship between ultrasound detected tendon abnormalities, and sensory and clinical characteristics in people with chronic lateral epicondylalgia. *PLoS ONE*, 13(10).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205171>
- Papatheodorou, L. K., Baratz, M. E., & Sotereanos, D. G. (2013). Elbow Arthritis: Current Concepts. *The Journal of Hand Surgery*, 38(3), 605-13.
<https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2012.12.037>
- Park, H. B., Gwark, J.-Y., Im, J.-H., & Na, J.-B. (2021). Factors Associated With Lateral Epicondylitis of the Elbow. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 9(5), 232596712110077. <https://doi.org/10.1177/23259671211007734>
- Pedersini, P., Negrini, S., Cantero-Tellez, R., Bishop, M. D., & Villafañe, J. H. (2020). Pressure algometry and palpation of the upper limb peripheral nervous system in subjects with hand osteoarthritis are repeatable and suggest central changes. *Journal of Hand Therapy*, 33(1), 103-11.
<https://doi.org/10.1016/j.jht.2018.06.003>
- Pienimäki, T., Tarvainen, T., Siira, P., Malmivaara, A., & Vanharanta, H. (2002). Associations Between Pain, Grip Strength, and Manual Tests in the Treatment

- Evaluation of Chronic Tennis Elbow: *The Clinical Journal of Pain*, 18(3), 164-70. <https://doi.org/10.1097/00002508-200205000-00005>
- Pinho-Ribeiro, F. A., Verri, W. A., & Chiu, I. M. (2017). Nociceptor Sensory Neuron–Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends in Immunology*, 38(1), 5-19. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.10.001>
- Plaza-Manzano, G., Gómez-Chiguano, G. F., Cleland, J. A., Arias-Buría, J. L., Fernández-de-las-Peñas, C., & Navarro-Santana, M. J. (2020). Effectiveness of percutaneous electrical nerve stimulation for musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pain*, 24(6), 1023-44. <https://doi.org/10.1002/ejp.1559>
- Plaza-Manzano, G., Ríos-León, M., Martín-Casas, P., Arendt-Nielsen, L., Fernández-de-las-Peñas, C., & Ortega-Santiago, R. (2019). Widespread Pressure Pain Hypersensitivity in Musculoskeletal and Nerve Trunk Areas as a Sign of Altered Nociceptive Processing in Unilateral Plantar Heel Pain. *The Journal of Pain*, 20(1), 60-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.08.001>
- Plinsinga, M. L., Brink, M. S., Vicenzino, B., & Van Wilgen, C. P. (2015). Evidence of Nervous System Sensitization in Commonly Presenting and Persistent Painful Tendinopathies: A Systematic Review. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 45(11), 864-75. <https://doi.org/10.2519/jospt.2015.5895>
- Potter, H. G., Hannafin, J. A., Morwessel, R. M., DiCarlo, E. F., O'Brien, S. J., & Altchek, D. W. (1995). Lateral epicondylitis: Correlation of MR imaging, surgical, and histopathologic findings. *Radiology*, 196(1), 43-46. <https://doi.org/10.1148/radiology.196.1.7784585>
- Previtali, D., Mameli, A., Zaffagnini, S., Marchettini, P., Candrian, C., & Filardo, G. (2022). Tendinopathies and Pain Sensitisation: A Meta-Analysis with Meta-

Regression. *Biomedicines*, 10(7), 1749.

<https://doi.org/10.3390/biomedicines10071749>

Pringels, L., Cook, J. L., Witvrouw, E., Burssens, A., Vanden Bossche, L., & Wezenbeek, E. (2022). Exploring the role of intratendinous pressure in the pathogenesis of tendon pathology: A narrative review and conceptual framework. *British Journal of Sports Medicine*, bjsports-2022-106066. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106066>

Prometheus: Texto y atlas de anatomía (5^a ed., mejorada y amp). (2021). Médica Panamericana.

Quintner, J. (2001). From neuralgia to peripheral neuropathic pain: Evolution of a concept. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 26(4), 368-72. <https://doi.org/10.1053/rapm.2001.23676>

Racine, M., Tousignant-Laflamme, Y., Kloda, L. A., Dion, D., Dupuis, G., & Choinière, M. (2012). A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception – Part 2: Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*, 153(3), 619-35. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.11.026>

Rajeev, A., & Pooley, J. (2009). Lateral compartment cartilage changes and lateral elbow pain. *Acta Orthopaedica Belgica*, 75(1), 37-40.

Ranney, D., Wells, R., & Moore, A. (1995). Upper limb musculoskeletal disorders in highly repetitive industries: Precise anatomical physical findings. *Ergonomics*, 38(7), 1408-23. <https://doi.org/10.1080/00140139508925198>

Reichling, D. B., & Levine, J. D. (1999). The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain*, 82(Supplement 1), S103-S109. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00143-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00143-8)

- Rhudy, J. L., & France, C. R. (2007). Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: A comparison of different scoring criteria. *Pain*, *128*(3), 244-53. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.024>
- Riek, S., Chapman, A. E., & Milner, T. (1999). A simulation of muscle force and internal kinematics of extensor carpi radialis brevis during backhand tennis stroke: Implications for injury. *Clinical Biomechanics*, *14*(7), 477-83. [https://doi.org/10.1016/S0268-0033\(98\)90097-3](https://doi.org/10.1016/S0268-0033(98)90097-3)
- Rio, E., Moseley, L., Purdam, C., Samiric, T., Kidgell, D., Pearce, A. J., Jaberzadeh, S., & Cook, J. (2014). The Pain of Tendinopathy: Physiological or Pathophysiological? *Sports Medicine*, *44*(1), 9-23. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0096-z>
- Rio, E., Sandler, J., Cheng, K., Moseley, G. L., Cook, J., & Girdwood, M. (2021). Sensory Processing in People With and Without Tendinopathy: A Systematic Review With Meta-analysis of Local, Regional, and Remote Sites in Upper- and Lower-Limb Conditions. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, *51*(1), 12-26. <https://doi.org/10.2519/jospt.2021.9417>
- Robinson, M. E., Gagnon, C. M., Riley, J. L., & Price, D. D. (2003). Altering gender role expectations: Effects on pain tolerance, pain threshold, and pain ratings. *The Journal of Pain*, *4*(5), 284-8. [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00559-5](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00559-5)
- Roh, Y. H., Gong, H. S., & Baek, G. H. (2019). The Prognostic Value of Pain Sensitization in Patients With Lateral Epicondylitis. *The Journal of Hand Surgery*, *44*(3), 250.e1-250.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2018.06.013>
- Roldán-Jiménez, C., Pérez-Cruzado, D., Neblett, R., Gatchel, R., & Cuesta-Vargas, A. (2020). Central Sensitization in Chronic Musculoskeletal Pain Disorders in Different Populations: A Cross-Sectional Study. *Pain Medicine*, *21*(11), 2958-63. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa069>

- Rompe, J. D., Overend, T. J., & MacDermid, J. C. (2007). Validation of the Patient-rated Tennis Elbow Evaluation Questionnaire. *Journal of Hand Therapy*, 20(1), 3-11. <https://doi.org/10.1197/j.jht.2006.10.003>
- Roquelaure, Y., Ha, C., Rouillon, C., Fouquet, N., Leclerc, A., Descatha, A., Touranchet, A., Goldberg, M., Imbernon, E., & Members of Occupational Health Services of the Pays de la Loire Region. (2009). Risk factors for upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arthritis & Rheumatism*, 61(10), 1425-34. <https://doi.org/10.1002/art.24740>
- Rosenbaum, R. (1999). Disputed radial tunnel syndrome. *Muscle & Nerve*, 22(7), 960-7. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199907\)22:7<960::AID-MUS26>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199907)22:7<960::AID-MUS26>3.0.CO;2-C)
- Ruiz-Ruiz, B., Fernández-de-las-Peñas, C., Ortega-Santiago, R., Arendt-Nielsen, L., & Madeleine, P. (2011). Topographical Pressure and Thermal Pain Sensitivity Mapping in Patients With Unilateral Lateral Epicondylalgia. *The Journal of Pain*, 12(10), 1040-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.04.001>
- Runge, F. (1873). Zur Genese und Behandlung des Schreibekrampfes. *Berl Klin Wochenschr*, 10, 245-8.
- Sanders, T. L., Maradit Kremers, H., Bryan, A. J., Ransom, J. E., & Morrey, B. F. (2016). Health Care Utilization and Direct Medical Costs of Tennis Elbow: A Population-Based Study. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*, 8(4), 355-8. <https://doi.org/10.1177/1941738116650389>
- Sapage, R., Pereira, P. A., Vital, L., Madeira, M. D., & Pinho, A. (2021). Surgical anatomy of the radial nerve in the arm: A cadaver study. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 31(7), 1457-62. <https://doi.org/10.1007/s00590-021-02916-2>

- Sarafraz, H., Hadian, M. R., Ayoobi Yazdi, N., Olyaei, G., Bagheri, H., Jalaei, S., & Rasouli, O. (2019). Neuromuscular morphometric characteristics in low back pain with unilateral radiculopathy caused by disc herniation: An ultrasound imaging evaluation. *Musculoskeletal Science and Practice*, *40*, 80-6. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2019.01.016>
- Schabrun, S. M., Christensen, S. W., Mrachacz-Kersting, N., & Graven-Nielsen, T. (2016). Motor Cortex Reorganization and Impaired Function in the Transition to Sustained Muscle Pain. *Cerebral Cortex*, *26*(5), 1878-90. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu319>
- Schabrun, S. M., Hodges, P. W., Vicenzino, B., Jones, E., & Chipchase, L. S. (2015). Novel Adaptations in Motor Cortical Maps: The Relation to Persistent Elbow Pain. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *47*(4), 681-90. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000469>
- Schiller, Y. (2003). The anatomy and physiology of the sympathetic innervation to the upper limbs. *Clinical Autonomic Research*, *13*(0), 1-1. <https://doi.org/10.1007/s10286-003-1102-6>
- Schmid, A. B., Brunner, F., Luomajoki, H., Held, U., Bachmann, L. M., Künzer, S., & Coppieters, M. W. (2009). Reliability of clinical tests to evaluate nerve function and mechanosensitivity of the upper limb peripheral nervous system. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *10*(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-11>
- Schmid, A. B., Fundaun, J., & Tampin, B. (2020). Entrapment neuropathies: A contemporary approach to pathophysiology, clinical assessment, and management. *PAIN Reports*, *5*(4), e829. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000829>
- Scholz, J., Finnerup, N. B., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Cruccu, G., Davis, K. D., Evers, S., First, M., Giamberardino, M. A.,

- Hansson, P., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., ... Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. *Pain, 160*(1), 53-9. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- Scott, A., Docking, S., Vicenzino, B., Alfredson, H., Zwerver, J., Lundgreen, K., Finlay, O., Pollock, N., Cook, J. L., Fearon, A., Purdam, C. R., Hoens, A., Rees, J. D., Goetz, T. J., & Danielson, P. (2013). Sports and exercise-related tendinopathies: A review of selected topical issues by participants of the second International Scientific Tendinopathy Symposium (ISTS) Vancouver 2012. *British Journal of Sports Medicine, 47*(9), 536-44. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092329>
- Scott, A., Squier, K., Alfredson, H., Bahr, R., Cook, J. L., Coombes, B., De Vos, R.-J., Fu, S. N., Grimaldi, A., Lewis, J. S., Maffulli, N., Magnusson, S., Malliaras, P., Mc Auliffe, S., Oei, E. H. G., Purdam, C. R., Rees, J. D., Rio, E. K., Gravare Silbernagel, K., ... Zwerver, J. (2020). ICON 2019: International Scientific Tendinopathy Symposium Consensus: Clinical Terminology. *British Journal of Sports Medicine, 54*(5), 260-2. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100885>
- Sell, K., Hainline, B., Yorio, M., & Kovacs, M. (2014). Injury trend analysis from the US Open Tennis Championships between 1994 and 2009. *British Journal of Sports Medicine, 48*(7), 546-51. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091175>
- Shiri, R., Viikari-Juntura, E., Varonen, H., & Heliovaara, M. (2006). Prevalence and Determinants of Lateral and Medial Epicondylitis: A Population Study. *American Journal of Epidemiology, 164*(11), 1065-74. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj325>
- Shmushkevich, Y., & Kalichman, L. (2013). Myofascial pain in lateral epicondylalgia: A review. *Journal of Bodywork and Movement Therapies, 17*(4), 434-9. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2013.02.003>

- Silverstein, B., Viikari-Juntura, E., & Kalat, J. (2002). Use of a prevention index to identify industries at high risk for work-related musculoskeletal disorders of the neck, back, and upper extremity in Washington state, 1990-1998. *American Journal of Industrial Medicine*, 41(3), 149-69. <https://doi.org/10.1002/ajim.10054>
- Silverstein, B., Welp, E., Nelson, N., & Kalat, J. (1998). Claims incidence of work-related disorders of the upper extremities: Washington state, 1987 through 1995. *American Journal of Public Health*, 88(12), 1827-33. <https://doi.org/10.2105/AJPH.88.12.1827>
- Simon, N. G., Ralph, J. W., Poncelet, A. N., Engstrom, J. W., Chin, C., & Kliot, M. (2015). A comparison of ultrasonographic and electrophysiologic 'inching' in ulnar neuropathy at the elbow. *Clinical Neurophysiology*, 126(2), 391-8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.023>
- Simons DG, T. J. and S. L. (2019). *Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual*. (W. Kuwer, Ed.).
- Slater, H., Arendt-Nielsen, L., Wright, A., & Graven-Nielsen, T. (2003). Experimental deep tissue pain in wrist extensors—a model of lateral epicondylalgia. *European Journal of Pain*, 7(3), 277-88. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00141-6](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00141-6)
- Slater, H., Arendt-Nielsen, L., Wright, A., & Graven-Nielsen, T. (2005). Sensory and motor effects of experimental muscle pain in patients with lateral epicondylalgia and controls with delayed onset muscle soreness. *Pain*, 114(1), 118-30. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.003>
- Smidt, N., Lewis, M., Van der Windt, D. A. W. M., Hay, E. M., Bouter, L. M., & Croft, P. (2006). Lateral epicondylitis in general practice: Course and prognostic indicators of outcome. *The Journal of Rheumatology*, 33(10), 2053-9.

- Smith, J. E., & Wright, A. (1993). The effect of selective blockade of myelinated afferent neurons on mechanical hyperalgesia in lateral epicondylalgia. *Pain clinic*, 6(1), 9-16.
- Smith, R. W., Papadopolous, E., Mani, R., & Cawley, M. I. D. (1994). Abnormal microvascular responses in lateral epicondylitis. *Rheumatology*, 33(12), 1166-8. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/33.12.1166>
- Splittgerber, L. E., & Ihm, J. M. (2019). *Significance of Asymptomatic Tendon Pathology in Athletes*. www.acsm-csmr.org
- Sran, M., Souvlis, T., Vicenzino, B., & Wright, A. (2001). Characterisation of chronic lateral epicondylalgia using the McGill pain questionnaire, visual analog scales, and quantitative sensory tests. *The Pain Clinic*, 13(3), 251-9. <https://doi.org/10.1163/156856901753702429>
- Stasinopoulos, D. (2005). An exercise programme for the management of lateral elbow tendinopathy. *British Journal of Sports Medicine*, 39(12), 944-7. <https://doi.org/10.1136/bjism.2005.019836>
- Sterling, M., Treleaven, J., Edwards, S., & Jull, G. (2000). Pressure pain thresholds of upper limb peripheral nerve trunks in asymptomatic subjects. *Physiotherapy Research International*, 5(4), 220-9. <https://doi.org/10.1002/pri.202>
- Szolcsányi, J. (1996). Chapter 20. Capsaicin-sensitive sensory nerve terminals with local and systemic efferent functions: Facts and scopes of an unorthodox neuroculatory mechanism. En *Progress in Brain Research* (Vol. 113, pp. 343-359). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)61097-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61097-3)
- Tagliafico, A., Tagliafico, G., & Martinoli, C. (2010). Nerve Density: A New Parameter to Evaluate Peripheral Nerve Pathology on Ultrasound. Preliminary Study. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 36(10), 1588-93. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.009>

- Takeuchi, N., Kozono, N., Nishii, A., Matsuura, K., Ishitani, E., Onizuka, T., Mizuki, Y., Kimura, T., Yuge, H., Uchimura, T., Iura, K., Mori, T., Ueda, K., Miake, G., Senju, T., Nabeshima, A., Tashiro, E., Takagishi, K., & Nakashima, Y. (2023). Prevalence and predisposing factors of neuropathic pain in patients with rotator cuff tears. *Journal of Orthopaedic Science*, S0949265822003037. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2022.10.015>
- Tennent, T. D., & Woodgate, A. (2008). Posterior interosseous nerve dysfunction in the radial tunnel. *Current Orthopaedics*, 22(3), 226-32. <https://doi.org/10.1016/j.cuor.2008.03.001>
- Teresa Hervás, M., Navarro Collado, M. J., Peiró, S., Rodrigo Pérez, J. L., López Matéu, P., & Martínez Tello, I. (2006). Versión española del cuestionario DASH. Adaptación transcultural, fiabilidad, validez y sensibilidad a los cambios. *Medicina Clínica*, 127(12), 441-7. <https://doi.org/10.1157/13093053>
- Thomas, D., Siahhamis, G., Marion, M., & Boyle, C. (1992). Computerised infrared thermography and isotopic bone scanning in tennis elbow. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 51(1), 103-7. <https://doi.org/10.1136/ard.51.1.103>
- Titchener, A. G., Fakis, A., Tambe, A. A., Smith, C., Hubbard, R. B., & Clark, D. I. (2013). Risk factors in lateral epicondylitis (tennis elbow): A case-control study. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 38(2), 159-64. <https://doi.org/10.1177/1753193412442464>
- Toprak, U., Baskan, B., Ustuner, E., Oten, E., Altin, L., Karademir, M. A., & Bodur, H. (2012). Common extensor tendon thickness measurements at the radiocapitellar region in diagnosis of lateral elbow tendinopathy. *Diagnostic and Interventional Radiology*. <https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.5575-12.2>
- Tracey, W. D. (2017). Nociception. *Current Biology*, 27(4), R129-R133. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.01.037>

- Ummel, J. R., Coury, J. G., Lum, Z. C., & Trzeciak, M. A. (2019). Transbrachioradialis Approach to the Radial Tunnel: An Anatomic Study of 5 Potential Compression Sites. *HAND, 14*(3), 329-32. <https://doi.org/10.1177/1558944717750916>
- Valera-Calero, J. A., Úbeda-D'Ocasar, E., Arias-Buría, J. L., Fernández-de-las-Peñas, C., Gallego-Sendarrubias, G. M., & Cigarán-Méndez, M. (2022). Convergent validity of the central sensitization inventory in women with fibromyalgia: Association with clinical, psychological and psychophysical outcomes. *European Journal of Pain, 26*(10), 2141-51. <https://doi.org/10.1002/ejp.2026>
- Vaquero-Picado, A., Barco, R., & Antuña, S. A. (2016). Lateral epicondylitis of the elbow. *EFORT Open Reviews, 1*(11), 391-7. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.1.000049>
- Verhaar, J. A. N. (1992). *Tennis elbow* [maastricht university]. <https://doi.org/10.26481/dis.19920904jv>
- Verhaar, J. A. N. (1994). Tennis elbow: Anatomical, epidemiological and therapeutic aspects. *International Orthopaedics, 18*(5). <https://doi.org/10.1007/BF00180221>
- Vicenzino, B., Collins, D., & Wright, A. (1996). The initial effects of a cervical spine manipulative physiotherapy treatment on the pain and dysfunction of lateral epicondylalgia. *Pain, 68*(1), 69-74. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03221-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03221-6)
- Vicenzino, B., Smith, D., Cleland, J., & Bisset, L. (2009). Development of a clinical prediction rule to identify initial responders to mobilisation with movement and exercise for lateral epicondylalgia. *Manual Therapy, 14*(5), 550-4. <https://doi.org/10.1016/j.math.2008.08.004>
- Viikari-Juntura, E., Kurppa, K., Kuosma, E., Huuskonen, M., Kuorinka, I., Ketola, R., & Konni, U. (1991). Prevalence of epicondylitis and elbow pain in the meat-

- processing industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 17(1), 38-45. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1736>
- Von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandembroucke, J. P. (2008). Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): Directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gaceta Sanitaria*, 22(2), 144-50. <https://doi.org/10.1157/13119325>
- Walker-Bone, K., Palmer, K. T., Reading, I., Coggon, D., & Cooper, C. (2004). Prevalence and impact of musculoskeletal disorders of the upper limb in the general population. *Arthritis Care & Research*, 51(4), 642-51. <https://doi.org/10.1002/art.20535>
- Wasker, S. V. Z., Challoumas, D., Weng, W., Murrell, G. A. C., & Millar, N. L. (2023). Is neurogenic inflammation involved in tendinopathy? A systematic review. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 9(1), e001494. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2022-001494>
- Watanabe, T., Ito, H., Sekine, A., Katano, Y., Nishimura, T., Kato, Y., Takeda, J., Seishima, M., & Matsuoka, T. (2010). Sonographic Evaluation of the Peripheral Nerve in Diabetic Patients: The Relationship Between Nerve Conduction Studies, Echo Intensity, and Cross-sectional Area. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 29(5), 697-708. <https://doi.org/10.7863/jum.2010.29.5.697>
- Waugh, E. J., Jaglal, S. B., & Davis, A. M. (2004). Computer Use Associated With Poor Long-Term Prognosis of Conservatively Managed Lateral Epicondylalgia. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 34(12), 770-80. <https://doi.org/10.2519/jospt.2004.34.12.770>
- Waugh, E. J., Jaglal, S. B., Davis, A. M., Tomlinson, G., & Verrier, M. C. (2004). Factors associated with prognosis of lateral epicondylitis after 8 weeks of physical

- therapy. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(2), 308-18.
[https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(03\)00480-5](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(03)00480-5)
- Węgiel, A., Karauda, P., Zielinska, N., Tubbs, R. S., & Olewnik, Ł. (2023). Radial nerve compression: Anatomical perspective and clinical consequences. *Neurosurgical Review*, 46(1), 53. <https://doi.org/10.1007/s10143-023-01944-2>
- Wheeler, P. C. (2019). Up to a quarter of patients with certain chronic recalcitrant tendinopathies may have central sensitisation: A prospective cohort of more than 300 patients. *British Journal of Pain*, 13(3), 137-44.
<https://doi.org/10.1177/2049463718800352>
- Wheeler, P. C. (2022). Nearly half of patients with chronic tendinopathy may have a neuropathic pain component, with significant differences seen between different tendon sites: A prospective cohort of more than 300 patients. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 8(3), e001297. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2021-001297>
- Winkelstein, B. A. (2004). Mechanisms of central sensitization, neuroimmunology & injury biomechanics in persistent pain: Implications for musculoskeletal disorders. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 14(1), 87-93.
<https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2003.09.017>
- Wolf, J. M., Mountcastle, S., Burks, R., Sturdivant, R. X., & Owens, B. D. (2010). Epidemiology of Lateral and Medial Epicondylitis in a Military Population. *Military Medicine*, 175(5), 336-9. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-09-00086>
- Won, S. J., Kim, B.-J., Park, K. S., Yoon, J. S., & Choi, H. (2013). Reference values for nerve ultrasonography in the upper extremity: Upper Extremity Nerve Ultrasound. *Muscle & Nerve*, 47(6), 864-71. <https://doi.org/10.1002/mus.23691>
- Woolf, C. J. (2007). Central Sensitization. *Anesthesiology*, 106(4), 864-7.
<https://doi.org/10.1097/01.anes.0000264769.87038.55>

- Woolf, C. J., & Thompson, S. W. N. (1991). The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N -methyl-d-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 44(3), 293-9. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90100-C](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90100-C)
- World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (2013). *JAMA*, 310(20), 2191. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Wright, A., Thurnwald, P., O'Callaghan, J., Smith, J., & Vicenzino, B. (1994). Hyperalgesia in Tennis Elbow Patients. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2(4), 83-97. https://doi.org/10.1300/J094v02n04_07
- Wright, A., Thurnwald, P., & Smith, J. (1992). An evaluation of mechanical and thermal hyperalgesia in patients with lateral epicondylalgia. *Pain clinic*, 5(4), 221-7.
- Xiao, T. G., & Cartwright, M. S. (2019). Ultrasound in the Evaluation of Radial Neuropathies at the Elbow. *Frontiers in Neurology*, 10, 216. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00216>
- Yaxley, G. A., & Jull, G. A. (1993). Adverse tension in the neural system. A preliminary study of tennis elbow. *Australian Journal of Physiotherapy*, 39(1), 15-22. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60465-7](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60465-7)
- Yilmaz, K., Yigiter Bayramlar, K., Ayhan, C., & Tufekci, O. (2022). Investigating the effects of neuromobilization in lateral epicondylitis. *Journal of Hand Therapy*, 35(1), 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2020.11.003>
- Zahn, P. K., & Brennan, T. J. (1999). Primary and Secondary Hyperalgesia in a Rat Model for Human Postoperative Pain. *Anesthesiology*, 90(3), 863-72. <https://doi.org/10.1097/00000542-199903000-00030>

Anexo

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CAMBIOS ECOGRÁFICOS, SENSORIOMOTORES Y FUNCIONALES EN PACIENTES CON EPICONDILALGIA LATERAL: UN ESTUDIO OBSERVACIONAL DE CASOS Y CONTROLES

En primer lugar, agradecemos el interés mostrado en el presente estudio

1.- ¿Qué es y qué persigue este estudio?

Este estudio tiene como objetivo evaluar los cambios que se producen en los pacientes que padecen epicondilitis lateral (también llamada comúnmente “epicondilitis” y “codo de tenista”). Su participación puede ser muy útil para generar mayor conocimiento este problema. Si los resultados del estudio son positivos y muestran las características de esta dolencia, serán datos útiles a la hora de conocer mejor la patología y mejorar su diagnóstico y tratamiento. La participación en el estudio es voluntaria, por lo que su participación no es obligatoria, y puede abandonar el estudio en cualquier momento si así lo desea.

En el caso de querer retirarse del estudio puede hacerlo comunicándoselo al **Investigador Principal**, Ignacio Cancela, en el teléfono móvil [REDACTED] o mediante el email:

[REDACTED]

2.- ¿Cómo se realizará el estudio? Lugar de realización.

Si usted desea participar en el estudio y cumple los criterios de inclusión marcados previamente por los investigadores, será incluido como paciente del estudio y se le explicará el procedimiento a seguir.

A toda persona incluida en el estudio se les recogerá una serie de datos sociodemográficos, como el peso o la altura, el dolor que padece, etc. Se le realizará una evaluación ecográfica de varios tejidos del codo, así como los umbrales de dolor a la presión. Igualmente se evaluará la fuerza de agarre de ambas manos, y se valorarán otras características de los pacientes mediante cuestionarios validados para ese fin.

La mayoría de las pruebas de valoración que se realizarán no son dolorosas. En el caso de la medida del umbral de dolor a la presión se puede encontrar algún punto más sensible, pero en ningún caso se incrementará su dolor. Esta prueba del umbral de dolor consiste en detectar cuándo una presión pasa a ser dolorosa, por lo que el dolor que tendrá que soportar es mínimo.

Si cualquiera de las exploraciones fuese dolorosa, se lo podrá comunicar al investigador encargado de dicha exploración y se parará su aplicación.

La duración aproximada de la exploración será de aproximadamente unos 30 minutos.

Todas las exploraciones y tratamientos serán realizados en la Sala de Estesiología, localizada en la primera planta del Edificio Departamental II - Clínica Universitaria de la Universidad Rey Juan Carlos (Campus de Ciencias de la Salud en Alcorcón), adscrita al Departamento de Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Rehabilitación y Medicina Física.

3.- Beneficios y riesgos asociados al estudio

Esta investigación se realiza sin ánimo de lucro y con fines de investigación. Los datos recogidos permitirán obtener más información sobre la epicondilalgia lateral y sus características ecográficas, funcionales y sensoriomotoras, con el objetivo de mejorar el conocimiento sobre dicha dolencia y mejorar con ello el diagnóstico y el tratamiento ideal para cada paciente. Para cualquier aclaración o duda que pueda surgirle, puede ponerse en contacto con los investigadores en la dirección que adjuntamos.

4.- ¿Cómo trataremos sus datos?

De acuerdo con la Ley de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales), los datos que se le requieren son los necesarios para realizar este estudio correctamente. Ninguno de estos datos será revelado a otras personas externas. Su participación es totalmente anónima. Sus nombres estarán registrados en una lista de control que será guardada por el Investigador Principal, a la cual sólo se recurrirá en los momentos imprescindibles durante el desarrollo del ensayo clínico.

Por tanto, sepa que la finalidad del tratamiento de los datos personales que se deriven de su participación será utilizada únicamente en caso de cualquier duda de elaboración de la base de datos del estudio. Los datos serán recogidos en papel y posteriormente se incluirán en la base de datos del estudio para su posterior análisis de forma anónima. El tratamiento, comunicación y la cesión de datos de carácter personal de todos los sujetos participantes en este estudio se ajustan a lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), recogidos en el Reglamento General de Protección de Datos (en adelante, RGPD) del 25 de mayo de 2018 y en todo aquello que no estuviera contemplado en dichos reglamentos, a lo dispuesto en la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Así, usted puede ejercer derechos de acceso, rectificación, supresión (derecho al olvido), limitación

del tratamiento, a la portabilidad de datos, oposición (derecho a la exclusión voluntaria) y derecho a no someterse a la toma de decisiones automatizadas, incluyendo la elaboración de perfiles, poniéndose en contacto con el investigador principal del estudio. No obstante, le informamos de que está contemplado en el Reglamento europeo general de Protección de Datos, Reglamento (UE) 2016/679 (art. 13.3) que si se diera el caso de que el responsable del tratamiento quisiera proyectar el tratamiento ulterior de datos personales para un fin que no sea aquel para el que se recogieron, deberá proporcionarle a usted con anterioridad a dicho tratamiento ulterior la información sobre ese otro fin y todo lo relativo a la información necesaria sobre sus derechos y el tratamiento de los datos.

El plazo de conservación de sus datos personales con posterioridad a su participación en el estudio será de un mes, una vez introducidos los datos en la base de datos del estudio los datos personales serán eliminados.

Le informamos que el estudio NO va a implicar decisiones automatizadas y NO va a incluir la elaboración de perfiles.

Le informamos que el investigador principal NO tiene intención de realizar ningún tipo de transferencia internacional de datos a un tercer país u organización internacional.

5 - Sus derechos en materia de protección de datos

A continuación, le proporcionamos información que tiene derecho a conocer en cumplimiento de la legislación en materia de protección de datos y a efectos de garantizar un tratamiento de datos leal y transparente para usted:

Dado que usted está leyendo esta hoja de información ya que se solicita su participación en un proyecto de investigación, sepa que tiene derecho a recibir previamente toda la información necesaria debidamente documentada y en forma comprensible y mediante los medios adecuados según las necesidades de adaptación que usted requiera para ello. Si no entiende algo no dude en decirlo y en pedir todas las explicaciones que necesite. Se le entregará una copia de este documento para usted.

Le informamos que el investigador principal del estudio es D. Ignacio Cancela, alumno de doctorado, fisioterapeuta, colaborador del Departamento de Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Rehabilitación y Medicina Física de la Universidad Rey Juan Carlos, en el teléfono móvil 628 23 45 14 o mediante el email: ignacio.cancela@urjc.es

Sepa que sólo tendrán acceso a sus datos los miembros del equipo de investigación, siendo el responsable último del tratamiento de los datos el Investigador Principal. Será con esta

persona con la que deberá contactar en la dirección de correo arriba indicada en caso de querer ejercer los derechos que le corresponden en materia de protección de datos.

Ponemos en su conocimiento que, en cumplimiento del Reglamento europeo general de Protección de Datos, la Universidad Rey Juan Carlos ha designado a una persona como delegada de protección de datos, cuyas funciones son de asesoramiento, control y supervisión de los procedimientos y de aplicación de la normativa, así como las relaciones con la Agencia Española de Protección de Datos como autoridad de control y con los interesados. A tal efecto, sepa que podrá contactar con el delegado en la dirección de mail protecciondedatos@urjc.es

Según los artículos 15 a 22 del Reglamento Europeo (UE) 2016/679 usted tiene derecho a solicitar al responsable del tratamiento de los datos el acceso a sus datos personales, a su rectificación y/o supresión, a la limitación de su tratamiento, o a oponerse a recibir tratamiento, así como el derecho a la portabilidad de los datos. Sepa, además, que tales derechos podrán ejercerse directamente o por medio de representante legal o voluntario. Usted tiene derecho a retirar/revocar su consentimiento en cualquier momento, sin que ello afecte a la licitud del tratamiento basado en el consentimiento previo a su retirada o sin que ello le reporte ningún tipo de consecuencia.

Según el Reglamento UE 2016/679 en su artículo 77, usted puede ejercer su derecho a presentar una reclamación ante una autoridad de control.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo

o En representación de mí misma/o

Y, reconociendo haber tenido en cuenta sus deseos u objeciones previamente expresados al respecto de este estudio,

confirmando que he leído la hoja de información que me ha sido entregada. Afirmo que he comprendido lo que pone en ella y que se me ha dado la oportunidad de realizar las preguntas que he considerado necesarias para poder entenderlo bien, por lo que manifiesto mi voluntad libre e informada de aceptar voluntariamente mi participación en el estudio, suscribo que me es entregada copia de este consentimiento y consiento de forma expresa, mediante mi firma, el tratamiento de mis datos personales para los fines anteriormente mencionados, en relación con la gestión y ejecución del proyecto de investigación.

En _____ a _____ de _____ de 20_____

Nombre y apellidos del/la participante:

Nombre y apellidos del/la investigador/a:

Ignacio Cancela Cilleruelo

Email:

Teléfono:

Firma:

Firma:

DERECHO DE REVOCACIÓN

Yo

Revoco el consentimiento informado otorgado previamente a día de hoy de de y no deseo continuar en el estudio dándolo por finalizado a partir de la fecha anteriormente descrita. Además, suscribo que me es entregada copia de esta revocación.

Nombre y apellidos del/la participante:

Nombre y apellidos del/la investigador/a:

Ignacio Cancela Cilleruelo

Email:

Teléfono:

Firma:

Firma:

