

Nota Clínica

Desafíos en el diagnóstico y tratamiento de los tumores pardos: características clínico-radiológicas en una serie de casos y revisión de la literatura

Jorge Hernández Guevara¹, Germán Salcedo Rodríguez², Andrés Felipe Varela², Lina Micolta Córdoba³, Elizabeth Marulanda Ibarra⁴, Daniel Felipe Kafury⁵

¹Servicio de Ortopedia y Traumatología. Universidad del Valle. Santiago de Cali, Colombia. ²Servicio de Ortopedia y Traumatología. Unidad de Ortopedia Oncológica. Fundación Valle del Lili. Santiago de Cali, Colombia. ³Servicio de Geriátrica. Universidad del Valle. Santiago de Cali, Colombia. ⁴Servicio de Anestesiología. Universidad Nacional. Bogotá, Colombia. ⁵Escuela de Medicina. Universidad Icesi. Santiago de Cali, Colombia

Resumen

Introducción: los tumores pardos son el resultado de la alteración del metabolismo óseo debido al hiperparatiroidismo primario, secundario o terciario. Su relevancia recae en el aumento del riesgo de fracturas patológicas, dolor, incapacidad y limitación funcional que pueden producir.

Casos clínicos y discusión: se realiza un reporte tipo serie casos constituida por 3 pacientes con hiperparatiroidismo secundario por enfermedad renal crónica (ERC) sin diagnóstico ni tratamiento que sufrieron fracturas patológicas presentadas en un hospital de referencia del suroccidente colombiano; se exponen las características clínicas, radiológicas y quirúrgicas. Del mismo modo, se realiza una revisión crítica de la literatura en relación al hiperparatiroidismo secundario por ERC con el fin de resaltar la importancia de la sospecha diagnóstica, pues cerca de 1 de cada 3 pacientes con ERC en estadios avanzados desarrollarán hiperparatiroidismo secundario y esto conlleva un alto riesgo de fracturas patológicas asociadas con toda la morbilidad que implican.

Palabras clave:

Tumores pardos. Osteítis fibrosa quística. Hiperparatiroidismo secundario. Fracturas patológicas.

Recibido: 19/05/2024 • Aceptado: 16/08/2024

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Hernández Guevara J, Salcedo Rodríguez G, Felipe Varela A, Micolta Córdoba L, Marulanda Ibarra E, Kafury DF. Desafíos en el diagnóstico y tratamiento de los tumores pardos: características clínico-radiológicas en una serie de casos y revisión de la literatura. Rev Osteoporos Metab Miner 2024;16(2):61-66

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00043

Correspondencia:

Daniel Felipe Kafury. Escuela de Medicina. Universidad Icesi. Calle 18 #122-135. Cali 760032, Colombia
e-mail: danielkafury123@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores pardos son el resultado de un exceso de actividad osteoclástica y consisten en acumulaciones de osteoclastos y células gigantes en el seno de tejido fibroso. Este fenómeno es el resultado de una enfermedad ósea metabólica desencadenada por el hiperparatiroidismo (HPT) primario, secundario o terciario (1).

Se podría considerar una entidad clínica enigmática e infrecuente gracias a los avances en el diagnóstico de la ERC y el hiperparatiroidismo tras el inicio del siglo XXI. Del mismo modo, su diagnóstico temprano es raro dado que no existen protocolos para su búsqueda en los pacientes con ERC (2). La asociación directa entre el hiperparatiroidismo y la enfermedad del metabolismo óseo se remonta al año 1925 cuando Mandl realizó la primera paratiroidectomía descrita en la literatura y demostró mejoría de las lesiones óseas en pacientes con osteítis fibrosa quística, enfermedad de la cual los tumores pardos constituyen una manifestación severa y localizada (1,3).

Las tasas de incidencia se describen mayores en hombres con una relación 3:1 respecto a las mujeres y es superior en pacientes mayores a 50 años (4). Pueden ocurrir en cualquier lugar, pero son más comunes en los huesos faciales, costillas, la clavículas, pelvis y fémur (5).

Clínicamente, en su mayoría, son asintomáticos pero pueden causar edema, sensación de masa, incluso dolor, en especial, cuando se asocia a fracturas patológicas. Dependiendo de su ubicación pueden generar dolor radicular o incluso se han descrito casos de síndrome de cauda equina y paraparesia (6,7).

El eje principal del tratamiento implica identificar y abordar la causa subyacente de hiperparatiroidismo, mediante resección quirúrgica o manejo farmacológico dirigido a restablecer el funcionamiento de las glándulas paratiroides responsables de la producción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) (8). Aquellos casos en que los tumores pardos causan fracturas patológicas, habitualmente es necesaria una intervención quirúrgica para estabilizar el hueso afectado.

Dada la singularidad de los tumores pardos, su importancia clínica es notable. Esta serie de casos presenta tres casos de tumores pardos asociados a hiperparatiroidismo secundario por enfermedad renal crónica, donde, en dos de ellos, la manifestación clínica inicial del hiperparatiroidismo fue la presencia de fractura patológica; el otro caso consiste en un paciente que acude sin fracturas pero con dolor en extremidad inferior, se toma tomografía que evi-

dencia lesión osteolítica y posteriormente sufre fractura patológica asociada; estos casos fueron atendidos en un hospital de referencia del suroccidente colombiano en el 2023.

CASOS CLÍNICOS

De los pacientes incluidos en esta serie, se cumplieron los siguientes criterios:

1. Documentación clínica de hiperparatiroidismo.
2. Documentación de la presencia de tumores pardos, excluyendo que la presencia de estas lesiones fuera secundaria a metástasis óseas.
3. Presencia de fractura patológica asociada.

CASO CLÍNICO 1

Varón de 39 años de edad, con antecedentes de enfermedad renal crónica de 10 años de evolución secundaria a poliquistosis renal, en terapia renal sustitutiva desde 9 años antes en esquema de 3 veces por semana, en controles con nefrología cada 4 meses. Sin embargo, refiere difícil acceso debido a domicilio lejano y condiciones socioeconómicas. Adicionalmente antecedente de hipertensión arterial, fractura de cadera izquierda desde 15 años antes secundaria a traumatismo de alto impacto por accidente de tránsito que fue intervenida quirúrgicamente con clavo cefalomedular corto.

Sufre caída desde su propia altura, con trauma directo en hemipelvis y pierna izquierda, con posterior imposibilidad para la bipedestación, dolor en muslo izquierdo y deformidad. Al ingreso se realizó un perfil bioquímico donde se detectó hipercalcemia y PTH marcadamente elevada (2306 pg/ml).

A parte del material de osteosíntesis de la fractura previa, la radiografía de fémur evidenció una gran lesión osteolítica en tercio medio y distal con fractura diafisaria del tercio distal del fémur izquierdo cabalgada (Fig. 1). Dados los antecedentes se sospechó un tumor pardo y se realizó una gammagrafía ósea que evidenció hipercaptación en calota, mandíbula, esqueleto axial y apendicular, con ausencia de la visualización de siluetas renales, con lesiones líticas en fémur izquierdo y tibia derecha con fractura patológica asociada en fémur izquierdo.

Se realiza reducción abierta con fijación interna de la fractura (Fig. 1). Durante la intervención se toman biopsias que confirman el diagnóstico. Posteriormente, se realizó paratiroidectomía. Sin embargo, el paciente desarrolló un síndrome de hueso hambriento con resultado fatal.

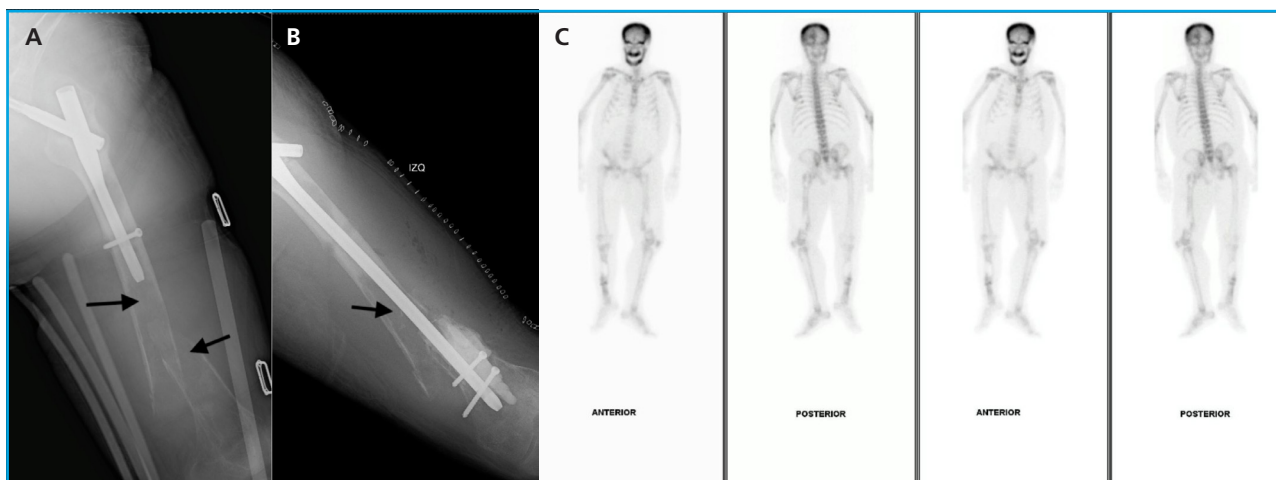


Figura 1. A. Radiografía simple de fémur izquierdo en proyección anteroposterior que muestra fractura diafisaria y lesiones osteolíticas en la zona de fractura. B. Radiografía simple de fémur posquirúrgico. C. Gammagrafía ósea realizada con tecnecio que muestra hipercaptación en calota, mandíbula, esqueleto axial y apendicular.

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 66 años de edad con antecedente de enfermedad renal crónica de 15 años de evolución secundaria a nefropatía diabética, en terapia de reemplazo renal desde 10 años antes. Adicionalmente hipertensión arterial, dislipidemia, osteopenia, dependencia moderada para sus actividades de la vida diaria (índice de Barthel 65 puntos, escala de Lawton y Brody 6 puntos) secundaria a secuelas de caída desde 5 años antes con trauma en hemicuerpo izquierdo. Sin embargo refiere no consultar al hospital por dificultades socioeconómicas. Comentan que después de 1 año de postración pudo retomar paulatinamente la marcha con caminador.

Sufre caída desde su propia altura con trauma en hemicuerpo derecho, con posterior dolor en región inguinal derecho, imposibilidad para la bipedestación y movilización del miembro inferior derecho.

Ingresa en el servicio de urgencias con acortamiento de 2 cm del miembro inferior derecho con respecto al contralateral, actitud en rotación externa del miembro afectado, por lo que se solicita radiografía anteroposterior de pelvis, que evidencia fractura inveterada en fémur izquierdo sin tratamiento con signos de formación de callo óseo y deformidad en varo, fractura intracapsular transcervical de cadera derecha Garden III con lesión osteolítica en trocánter mayor de fémur izquierdo (Fig. 2A). Posteriormente, dada la lesión osteolítica, se toma tomografía contrastada de cadera que evidencia la fractura con formación de callo óseo de la cadera izquierda y la fractura transcervical de cadera derecha previamente descrita (Fig. 2A). Dados los antecedentes se solicitan exámenes paraclínicos de extensión con hallazgo de PTH en 1560 pg/mg.

Por lo anterior, se interconsulta con el servicio de Ortopedia Oncológica. Debido a la presencia de lesiones osteolíticas que conllevan riesgo de fracturas patológicas y dada la edad de la paciente, se determinó artroplastia total bilateral de cadera. Sin embargo, dado el riesgo quirúrgico y las múltiples comorbilidades, se decidió realizar en un primer tiempo artroplastia de cadera derecha. En el posquirúrgico, con dolor en cadera contralateral, se ordena radiografía donde se evidencia prótesis en cadera derecha bien posicionada y refractura transcervical de cadera izquierda asociada a lesión osteolítica en la metáfisis proximal ipsilateral previamente no evidenciada (Fig. 2B). Se realiza a artroplastia de cadera izquierda sin complicaciones (Fig. 2B).

La histología del estudio anatomopatológico de las cabezas femorales fue compatible con osteodistrofia renal y confirmó la presencia de tumores pardos. Al cuarto día de la intervención, la paciente comienza con dolor intenso en rodilla izquierda sin trauma asociado, por lo que se toma radiografía de fémur, evidenciando fractura de la metáfisis distal de fémur ipsilateral (Fig. 2B). Se ordena radiografía de rodilla izquierda que evidencia lesión osteolítica de la metáfisis distal del fémur izquierdo con fractura patológica asociada (Fig. 2B), la tomografía de rodilla izquierda evidencia múltiples lesiones líticas en la metáfisis y diáfisis femoral distal (Fig. 2B).

Se prioriza el manejo de la patología de base por lo que se valora en conjunto con endocrinología y cirugía de cabeza y cuello quienes consideran que es candidata a paratiroidectomía, sin embargo, la paciente se niega a su tratamiento quirúrgico y firma alta voluntaria.

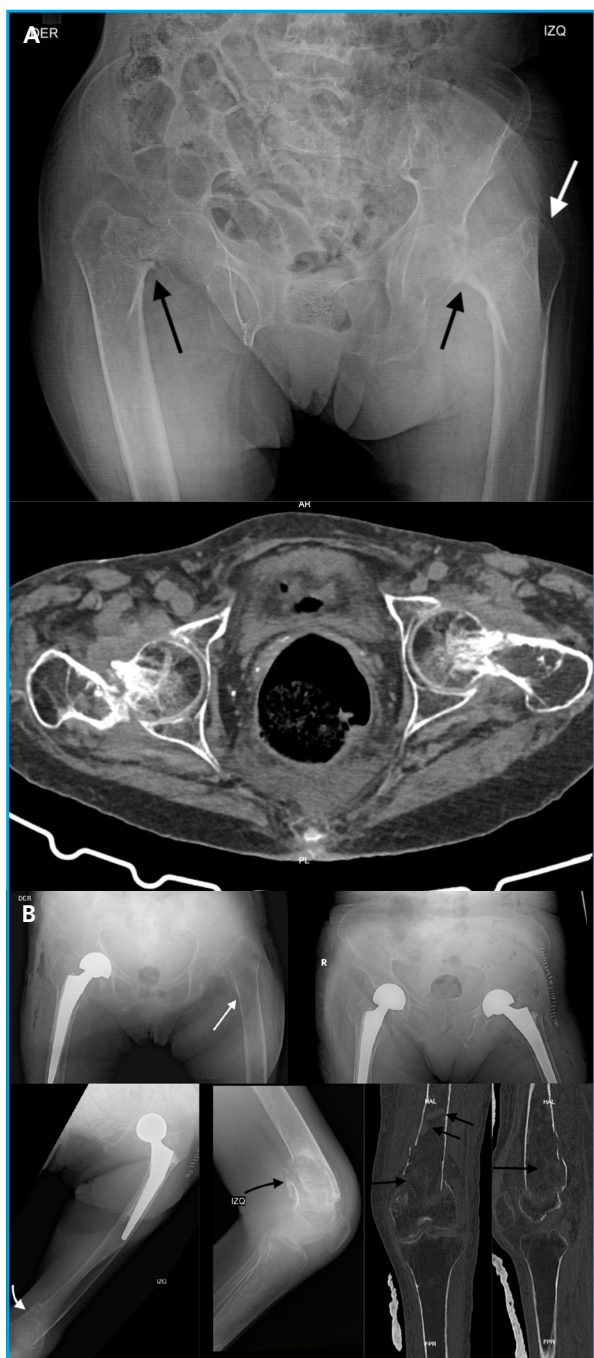


Figura 2. Panel A superior: radiografía simple anteroposterior de pelvis. Fractura inveterada en fémur izquierdo y signos de formación de callo óseo con deformidad en varo. Fractura intracapsular transcervical de cadera derecha Garden III con lesión osteolítica en trocánter mayor de fémur izquierdo. Panel A inferior: tomografía axial de cadera. Corte transversal. Panel B (superior izquierdo): radiografía simple de pelvis con reemplazo total de cadera derecha. Refractura transcervical de cadera izquierda. Panel B (superior derecho): reemplazo bilateral de cadera. Panel B (inferior izquierdo): radiografía simple lateral de rodilla con lesiones líticas. Panel B (inferior derecho): imagen de corte transversal de una tomografía axial de rodilla.

CASO CLÍNICO 3

Paciente femenina de 33 años de edad con diagnóstico de enfermedad renal crónica de 8 años de evolución secundaria a nefropatía lúpica, en terapia de reemplazo renal desde 4 años antes, con última crisis lúpica 5 meses antes de la presentación del cuadro clínico.

Acude a consulta externa de ortopedia por un cuadro clínico de 4 meses de evolución consistente en dolor persistente en región proximal del muslo derecho, con aumento de volumen en comparación al contralateral, sin embargo sin limitación en arcos de movilidad pasiva ni activa. Se ordena tomografía de cadera comparativa que evidencia lesión osteolítica del fémur proximal derecho (Fig. 3), con alta sospecha de hiper-

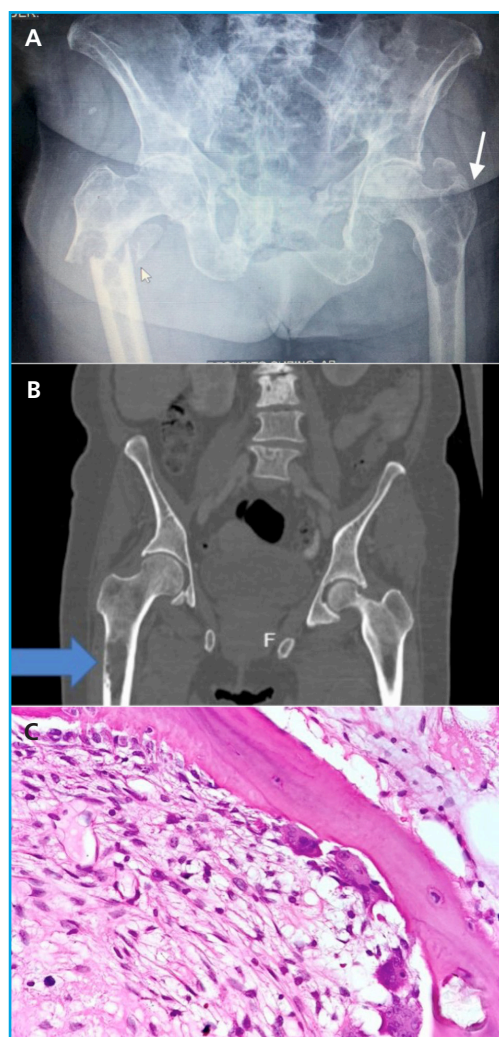


Figura 3. A. Radiografía simple anteroposterior de pelvis con fractura subtrocantérica de fémur derecho y lesión osteolítica en el trocánter mayor de fémur contralateral. B. Tomografía de cadera comparativa con imagen de lesión osteolítica del fémur proximal derecho. C. Corte histológico de hueso de cadera con tinción de hematoxilina eosina compatible con osteodistrofia renal.

paratiroidismo secundario a enfermedad renal crónica dados los antecedentes. Sin embargo, debido la edad del paciente y el bajo riesgo de fracturas patológica calculado por extrapolación de la escala de Mirels (utilizada originalmente para metástasis óseas) se consideró inicialmente sin indicación quirúrgica.

Sin embargo, dado que la condición socioeconómica de la paciente le impedía el seguimiento periódico, se decidió su ingreso por urgencias, siendo valorada por Nefrología y Cirugía de Cabeza y Cuello, quienes indican paratiroidectomía. En la espera del procedimiento, 30 días después, la paciente sufre caída de su propia altura con trauma en cadera derecha. Se toma nueva radiografía que evidencia fractura subtrocanterica de fémur derecho y lesión osteolítica en el trocánter mayor de fémur contralateral (Fig. 3).

Se ingresa por urgencias y al día siguiente es llevada reducción abierta + fijación interna de la fractura de cadera, se toman biopsias con resultado de osteodistrofia renal confirmando la sospecha diagnóstica de tumor pardo (Fig. 3). Posteriormente fue llevada a paratiroidectomía para el control de patología de base; como complicación sufrió lesión del nervio laríngeo recurrente con parálisis bilateral de las cuerdas vocales con requerimiento de traqueostomía.

DISCUSIÓN

Los tumores pardos constituyen una manifestación severa y localizada de la osteítis fibrosa quística (OFC). Son el resultado de niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH) que conlleva un aumento de la tasa de reabsorción ósea. Dicho hueso es reemplazado por tejido fibroso y los espacios vasculares llenos de macrófagos cargados de hemosiderina, lo que le da a la lesión su característico color marrón (2,9).

La causa de estos tumores es el hiperparatiroidismo, que se puede clasificar como primario cuando se debe a hiperactividad de una o más glándulas paratiroides, lo cual a menudo se explica por un tumor benigno (adenoma) o hiperplasia glandular; secundario cuando ocurre en respuesta a enfermedad renal crónica (ERC) o deficiencia de vitamina D (debido a una absorción reducida de calcio que conduce a un aumento de la secreción de PTH) y terciario cuando se desarrolla en pacientes con hiperparatiroidismo secundario de larga evolución, caracterizado por una hipersecreción autónoma de PTH incluso después de la corrección de la causa subyacente (10).

Hay varios factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de desarrollar estas afecciones, incluida la edad, el sexo, las comorbilidades y ciertos medicamentos. Epidemiológicamente son más frecuentes en pacientes de edad avanzada, especialmente en mayores de 50 años, con una incidencia máxima en la sexta y séptima décadas de la vida, esto puede ser explicado por el

deterioro de la función renal relacionado con la edad, que impacta integralmente todas las funciones del riñón, entre ellas, la capacidad para regular el metabolismo del calcio y el fósforo (11).

En un estudio Jat y cols. (2016) afirmaron que la prevalencia de OFC en la ERC era del 32 %. Algunos estudios han sugerido que la producción de PTH y otros factores, como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la producción de citoquinas y el aumento de la expresión del factor de crecimiento, pueden desempeñar un papel en la patogénesis de estas afecciones (12).

La biopsia con aguja gruesa es el estándar de oro para el diagnóstico de los tumores pardos, donde lo característico, histológicamente, es encontrar osteoclastos agrupados sobre un fondo fibrótico hemorrágico (13). El diagnóstico es relevante dado que sus diagnósticos diferenciales incluyen el tumor de células gigantes, el granuloma reparador de células gigantes o el quiste óseo aneurismático y cada uno tiene un pronóstico y un esquema de tratamiento diferente (13).

Siempre se debe establecer la etiología del hiperparatiroidismo para definir el mejor plan terapéutico. La paratiroidectomía se postula como el estándar de oro para el control en casos primarios. Sin embargo, la hipocalcemia es una complicación común en el posquirúrgico. En ocasiones esta se presenta de forma rápida, profunda y prolongada (> 4 días) asociada a hipofosfatemia e hipomagnesemia, dicha presentación, se denomina síndrome del hueso hambriento (14).

Como alternativa para reducir la incidencia de síndrome de hueso hambriento posparatiroidectomía, se ha postulado el uso de bifosfonatos previo a la intervención quirúrgica. Dicha intervención parece reducir el remodelado óseo y genera una atenuación de la hipocalcemia. Se han realizado estudios descriptivos observacionales con ácido zoledrónico intravenoso preoperatorio y se ha demostrado que reduce significativamente la necesidad de terapia con calcio intravenoso y la duración de la estancia hospitalaria posoperatoria, por lo que parece una opción prometedora para reducir la tasa de síndrome del hueso hambriento en pacientes con hiperparatiroidismo primario (14). Adicionalmente Pal y cols. en 2021 realizaron un metaanálisis de estudios descriptivos observacionales, encontró que el ácido zoledrónico prequirúrgico puede ser una opción viable y costo-efectiva para reducir el síndrome de hueso hambriento en pacientes con hiperparatiroidismo primario pudiendo reducir en hasta el 88 % el riesgo de síndrome del hueso hambriento (15).

Sin embargo, dado que el objetivo de este artículo son los pacientes con hiperparatiroidismo secundario por enfermedad renal crónica, se recuerda que el ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con esta patología. Se postula que el uso de denosumab en dosis única prequirúrgico puede ser una gran alternativa, sin embargo falta profundizar y la realización de más estudios al respecto (15).

En el presente artículo se presentaron tres casos documentados durante el año 2023 en un hospital de referencia del suroccidente colombiano donde, en dos de ellos, la presentación cardinal que llevó al diagnóstico de hiperparatiroidismo fue la presencia de fractura patológica y otro en donde se evidencia la lesión osteolítica durante el seguimiento clínico y que, a la espera de la paratiroidectomía, sufre una fractura patológica. El objetivo es recordar la importancia de esta patología, reconocer que hay países en donde el seguimiento de los pacientes con ERC no se hace exclusivamente por el nefrólogo por cuestiones socioeconómicas, lo que implica a todo un grupo de médicos de Atención Primaria. Se recalca la importancia de la evaluación sistemática de las imágenes diagnósticas y la sospecha de tumores pardos ante el paciente que acuda con patología osteomuscular con antecedente de enfermedad renal crónica para de esta manera aumentar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del hiperparatiroidismo en etapas tempranas para reducir la incidencia de fracturas patológicas y la morbilidad asociada.

CONCLUSIONES

Los tumores pardos son una manifestación clínica poco frecuente del hiperparatiroidismo prolongado. A pesar de sus potenciales consecuencias esta entidad es poco conocida debido a su prevalencia inusual y variabilidad clínica, por lo cual se sugiere en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica estudiar la presencia de alteraciones óseas asociadas. El manejo debe ser encabezado por el nefrólogo, sin embargo, en países en vías de desarrollo la disponibilidad de los especialistas es limitada, por lo que se considera importante sensibilizar a los médicos de Atención Primaria en la búsqueda exhaustiva de esta entidad en población de riesgo.

El tratamiento implica controlar la causa subyacente mediante paratiroidectomía, aunque este procedimiento conlleva riesgos elevados, incluido el riesgo de desarrollar síndrome de hueso hambriento. Se ha descrito el uso de bifosfonatos en el perioperatorio, sin embargo la evidencia es limitada y la mayoría centrada en hiperparatiroidismo primario, por lo que esperamos que este artículo permita futuras investigaciones al respecto, en especial, el estudio de medicamentos avalados para pacientes con enfermedad renal crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flores R, Lopes J, Caridade S. Secondary hyperparathyroidism presenting as a brown tumor: A case report and review of the literature. *Cureus* 2023;15(1):e33820. DOI: 10.7759/cureus.33820
2. Demay MB, Rosenthal DI, Deshpande V. Case 16-2008. *N Eng J Med*. 2008;358(21):2266-74. DOI: 10.1056/NEJMcpc0802020
3. Niederle BE, Schmidt G, Organ CH, Niederle B, Albert J and His Surgeon: A historical reevaluation of the first parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2006;202(1):181-90. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.036
4. Messina L, Garipoli A, Giordano FM, Ferrari U, Grippo R, Sarli M, et al. A patient with multiple brown tumors due to secondary hyperparathyroidism: A case report. *Radiol Case Rep* 2021;16(9):2482-6. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.06.015
5. Selvi F, Cakarar S, Tanakol R, Guler S, Keskin C. Brown tumour of the maxilla and mandible: a rare complication of tertiary hyperparathyroidism. *Dentomaxillofacial Radiology* 2009;38(1):53-8. DOI: 10.1259/dmfr/81694583
6. Kampschreur LM, Hoogeveen EK, op den Akker JW, Beutler JJ, Beems T, Dorrestijn LDA, et al. A haemodialysis patient with back pain: brown tumour as a cause of spinal cord compression under cinacalcet therapy. *Clin Kidney J* 2010;3(3):291-5. DOI: 10.1093/ndtplus/sfq052
7. Messina L, Garipoli A, Giordano FM, Ferrari U, Grippo R, Sarli M, et al. A patient with multiple brown tumors due to secondary hyperparathyroidism: A case report. *Radiol Case Rep* 2021;16(9):2482-6. DOI: 10.1016/j.radcr.2021.06.015
8. Bellorin-Font E, Vasquez-Rios G, Martin KJ. Controversies in the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep* 2019;17(5):333-42. DOI: 10.1007/s11914-019-00533-x
9. Kalathas T, Kalatha T, Bouloukas E. Brown tumors; a possible pitfall in diagnosing metastatic disease. *Hell J Nucl Med* 2010;13(1):15-7.
10. Seyedzadeh A, Tohidi MR, Golmohamadi S, Omrani HR, Seyedzadeh MS, Amiri S, et al. Prevalence of renal osteodystrophy and its related factors among end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis: report from Imam Reza Referral hospital of medical university of Kermanshah, Iran. *Oman Med J* 2022;37(1):e335-e335. DOI: 10.5001/omj.2021.120
11. Jervis L, James M, Howe W, Richards S. Osteolytic lesions: osteitis fibrosa cystica in the setting of severe primary hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220603. DOI: 10.1136/bcr-2017-220603
12. Jat JA, Mal P, Kumar D. Renal osteodystrophy in end stage renal failure patients on maintenance haemodialysis. *J Clin Exp Nephrol* 2016;1:25. DOI: 10.21767/2472-5056.100025
13. Misiorowski W, Czajka-Oraniec I, Kochman M, Zgliczyński W, Bilezikian JP. Osteitis fibrosa cystica—a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017;58(2):380-5. DOI: 10.1007/s12020-017-1414-2
14. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2013;168(3):R45-53. DOI: 10.1530/EJE-12-0528
15. Pal R, Gautam A, Bhadada SK. Role of bisphosphonates in the prevention of postoperative hungry bone syndrome in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis and need for randomized controlled trials. *Drug Res* 2021;71(02):108-9. DOI: 10.1055/a-1325-0351