



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



## Universitat Autònoma de Barcelona

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA, TERAPÈUTICA I TOXICOLOGIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA

Directoras de la Tesis:

Dra. Marta Valle Cano y Dra. Margarita Puig Riera de Conías

MARTA VALLE CANO, Profesora Asociada del Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología de la Universitat Autònoma de Barcelona e Investigadora Asociada del Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y

MARGARITA PUIG RIERA DE CONÍAS, Profesor Titular de Anestesiología del Departamento de Cirugía de la Universitat Autònoma de Barcelona, Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de Alicante (en excedencia voluntaria) y Adjunct Associate Professor of Anesthesiology del New York University Medical Center de Nueva York, EEUU

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado “**Resultados postoperatorios en la cirugía de prótesis total de rodilla utilizando la base de datos Pain-Out. Factores de riesgo asociados a presentar un dolor postoperatorio moderado-intenso**”, presentado por Jaume Garcia López para optar al grado de Doctor en Farmacología, ha sido realizado bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente.

Para que conste y tenga los efectos que corresponda, firmo el presente documento en Barcelona, a ... de ... de 2015.

Directoras de tesis

Doctorando

Dra. Marta Valle Cano

Jaume Garcia López

Dra. Margarita Puig Riera de Conías



## **Agradecimientos**

En primer lugar quiero dar las gracias a mis directoras de Tesis. Le agradezco a la Dra. Margarita Puig por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Así como su apoyo, paciencia y confianza en mi trabajo, y por animarme a seguir el camino de la formación y el conocimiento. De manera especial y sincera le doy las gracias a la Dra. Marta Valle por su dedicación, motivación y criterio en el desarrollo de este proyecto. Ha sido un privilegio poder contar con ambas.

Gracias al personal de Pain-Out, en especial al Dr. Meissner y al resto de investigadores en la Universidad de Jena, por su colaboración y asesoramiento. Les agradezco sus siempre atentas y rápidas respuestas a las diferentes inquietudes surgidas durante el desarrollo de este trabajo.

Gracias a las instituciones que mediante su financiamiento me han dado la oportunidad realizar este proyecto y de exponer los resultados en diversos congresos: Proyecto Pain-Out, Menarini y Fundació Institut Municipal d'Investigació Mèdica (FIMIM).

Gracias al personal del Hospital del Mar, en especial al departamento de Anestesiología. Un sincero agradecimiento por su apoyo, amabilidad y disponibilidad en todo momento. No cabe duda que su participación ha enriquecido el trabajo realizado.

Gracias a Sergi Mojal y Yolanda Castellano por su contribución y validación del análisis estadístico, y por hacerlo siempre desde la simpatía y el buen humor. Su trabajo ha sido crucial para que esta Tesis llegara a buen puerto.

Gracias a todos los compañeros del IMIM que han pasado por el laboratorio. Todos de una manera u otra habéis hecho este viaje más ameno. De forma muy especial y con gran cariño le agradezco a Eli su apoyo en todo momento, y que se haya convertido en una amiga con la que siempre se puede contar. Tu manera de trabajar y tu motivación han sido fuente de inspiración.

Gracias de corazón, a mis amigos por el apoyo y la comprensión todos estos años. Gracias por haberme animado a seguir y por estar ahí cuando os necesitaba.

Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo va para mi familia. Sin vuestro apoyo, colaboración e inspiración habría sido imposible llevar a cabo este proyecto. A mis padres por haberme enseñado que con voluntad, trabajo y constancia todo se consigue, y a mi hermana por ser un ejemplo de esfuerzo y superación... os dedico esta tesis ¡Gracias a todos por estar ahí!



## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	1
RESUMEN DE LA TESIS .....	5
I. INTRODUCCIÓN.....	9
1. Características de las prótesis totales de rodilla.....	9
2. Fisiopatología del dolor .....	14
2.1. Transmisión y modulación del dolor.....	14
2.1.1. Fibras aferentes primarias .....	14
2.1.2. Médula espinal.....	19
2.1.3. Transmisión al cerebro.....	24
2.1.4. Sistemas moduladores de la nocicepción: Sistemas noradrenérgico, serotoninérgico y opioide endógeno. ....	27
2.1.4.1. Sistema serotoninérgico.....	30
2.1.4.2. Sistema noradrenérgico .....	31
2.1.4.3. Sistema opioide endógeno.....	32
2.1.5. Células de glía .....	36
2.2. Lesión tisular: sensibilización nociceptiva periférica y central.....	38
2.2.1. Manifestaciones clínicas de la sensibilización nociceptiva .....	43
3. Tipos de dolor .....	45
3.1. Dolor postoperatorio agudo y crónico.....	45
3.2. Factores predictivos de la aparición de dolor agudo postoperatorio.....	48
3.3. Factores predictivos del dolor crónico postquirúrgico .....	51
3.4. Prevalencia del dolor agudo postoperatorio .....	52
4. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio: Analgesia multimodal.....	52
4.1. Analgésicos opioides .....	54
4.2. Analgésicos no-opioides .....	60
4.2.1. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.....	60
4.2.2. Analgésicos-antitérmicos .....	68
4.3. Adyuvantes y co-analgésicos.....	70
4.4. Anestésicos locales .....	74
4.5. Anestesia quirúrgica .....	77
4.6. Técnicas analgésicas recomendadas para la cirugía de PTR.....	78
5. Evaluación del dolor y otros efectos de la cirugía en el periodo postoperatorio .....	81
5.1. Evaluación del dolor.....	81
5.2. Escalas de medición de la intensidad del dolor.....	83
5.3. Cuestionarios de dolor .....	88

6. Ensayos clínicos y estudios observacionales.....	90
6.1. Ensayos clínicos.....	90
6.1.1. Ventajas y limitaciones de los RCT .....	91
6.2. Estudios observacionales.....	94
6.2.1. Ventajas y limitaciones de los estudios observacionales .....	96
6.3. Bases de datos y benchmarking.....	100
7. Proyecto Pain-Out.....	101
7.1. QUIPS.....	102
7.2. Pain-Out.....	103
7.2.1. Pain-Out International y Pain-Out International España.....	107
7.3. Elaboración y diseño de los cuestionarios .....	110
8. Justificación del estudio .....	113
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	115
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	117
1. Diseño del estudio .....	117
2. Pacientes.....	117
3. Recogida y registro de datos .....	118
4. Variables del estudio.....	121
5. Análisis estadístico .....	124
5.1. Muestra de análisis.....	124
5.2. Evaluación de normalidad .....	125
5.3. Descripción de la muestra y las variables analizadas .....	125
5.4. Correlación entre variables.....	126
5.5. Influencia de los factores de riesgo sobre las variables de dolor, satisfacción y efectos indeseados .....	126
5.6. Factores asociados a una intensidad de peor dolor moderado-intenso .....	128
5.7. Satisfacción del paciente según la intensidad del peor dolor.....	129
5.8. Grado de significación estadística .....	129
5.9. Presentación de los resultados.....	131
5.10. Representación gráfica de los resultados .....	131
IV. RESULTADOS.....	134
1. Descripción de la muestra. Demografía y comorbilidades.....	134
1.1. Resultados de dolor, satisfacción y efectos indeseados .....	137
1.2. Correlación entre los resultados de dolor, efectos indeseados y satisfacción ..	141
2. Factores que modifican los resultados de dolor y otros efectos indeseados .....	143
2.1. Factores preoperatorios .....	143
2.1.1. Factores previos al ingreso hospitalario.....	143

2.1.2. Premedicación anestésica .....	162
2.2. Factores intraoperatorios .....	174
2.2.1. Tipo de anestesia y utilización de opioides .....	174
2.3. Analgesia postoperatoria .....	181
2.3.1. Fármacos analgésicos .....	182
2.3.1.1. Analgésicos opioides .....	182
2.3.1.2. Analgésicos no-opioides .....	190
2.3.1.3. Combinaciones de analgésicos: Analgesia multimodal .....	195
2.3.2. Utilización de bloqueos nerviosos periféricos .....	199
2.3.3. Infiltración de la herida .....	208
3. Factores asociados a una intensidad de peor dolor moderado-intenso .....	210
3.1. Características de los pacientes y fármacos utilizados .....	210
3.2. Análisis de regresión de los factores asociados a un peor dolor moderado-intenso .....	216
4. Satisfacción del paciente e intensidad del peor dolor .....	220
5. Resumen de los resultados .....	222
V. DISCUSIÓN .....	226
VI. CONCLUSIONES .....	269
VII. BIBLIOGRAFÍA .....	273
ANEXO 1 .....	303
ANEXO 2 .....	307



## ABREVIATURAS

<b>5-HT:</b>	Serotonina (5-Hidroxitriptamina)
<b>AA:</b>	Analgésicos Antitérmicos
<b>AAS:</b>	Ácido Acetil Salicílico o Aspirina
<b>ADME:</b>	Asta Dorsal de la Médula Espinal
<b>AG:</b>	Anestesia General
<b>AL:</b>	Anestésico Local
<b>AINE:</b>	Antiinflamatorio No Esteroideo
<b>AMPA:</b>	A-Amino-3-Hidroxil-5-Metil-4-Isoxazol-Propionato
<b>APS-POQ-R:</b>	Cuestionario del Paciente de los Resultados de la Sociedad Americana del Dolor - Revisión ( <i>American Pain Society Patient Outcome Questionnaire - Revised</i> )
<b>ASA:</b>	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
<b>ASIC:</b>	Canales Iónicos Sensibles al Ácido ( <i>Acid-Sensing Ion Channels</i> )
<b>ATP:</b>	Adenosina Trifosfato
<b>BDNF:</b>	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro ( <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> )
<b>BK:</b>	Bradiquinina
<b>BNP:</b>	Bloqueo Nervioso Periférico
<b>CDSS:</b>	Sistema de Apoyo a la Toma de Decisiones Clínicas ( <i>Clinical Decision Support System</i> )
<b>CGRP:</b>	Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina ( <i>Calcitonin Gene Related Peptide</i> )
<b>CKK:</b>	Colecistoquinina
<b>COX:</b>	Ciclooxigenasa
<b>CREB:</b>	<i>Camp Response Element-Binding</i>
<b>DAP:</b>	Dolor Agudo Postoperatorio
<b>DCPQ:</b>	Dolor Crónico Postquirúrgico
<b>DEM:</b>	Dosis Equivalente de Morfina
<b>EI:</b>	Efectos Indeseados
<b>ENK:</b>	Encefalina
<b>ESA:</b>	Sociedad Europea de Anestesiología ( <i>European Society Of Anaesthesiology</i> )
<b>EVA:</b>	Escala Visual Analógica ( <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>FAP:</b>	Fibras Aferentes Primarias
<b>GABA:</b>	Ácido Gamma-Aminobutírico

<b>GRD:</b>	Ganglio de la Raíz Dorsal
<b>HIO:</b>	Hiperalgia Inducida por Opioides
<b>IASP:</b>	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor ( <i>International Association for the Study of Pain</i> )
<b>IL:</b>	Interleuquina
<b>IPOQ:</b>	Cuestionario Internacional de los Resultados de Dolor ( <i>International Pain Outcomes Questionnaire</i> )
<b>IT:</b>	Anestesia Intratecal
<b>LC:</b>	Locus Cerúleo
<b>ME:</b>	Médula Espinal
<b>MVR:</b>	Médula Ventromedial Rostral
<b>NGF:</b>	Factor de Crecimiento Nervioso ( <i>Nerve Growth Factor</i> )
<b>NK1:</b>	Neuroquinina 1
<b>NMDA:</b>	N-Metil-D-Aspartato
<b>NO:</b>	Óxido Nítrico
<b>NRS:</b>	Escala de Puntuación Numérica ( <i>Numerical Rating Scale</i> )
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR:</b>	Oportunidad Relativa ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>PAIN-OUT:</b>	<i>Improvement in postoperative PAIN OUTcomes</i>
<b>PCA:</b>	Analgia Controlada por el Paciente ( <i>Patient Controlled Analgesia</i> )
<b>PE:</b>	Receptor de la Prostaglandina
<b>PGE2:</b>	Prostaglandina E2
<b>PGI2:</b>	Prostaciclina 2
<b>POI:</b>	<i>Pain-Out International</i>
<b>POE:</b>	Péptidos Opioides Endógenos
<b>PRO:</b>	Cuestionario de los Pacientes ( <i>Patient Reported Outcomes</i> )
<b>PROSPECT:</b>	<i>Procedure Specific Postoperative Pain Management</i>
<b>QUIPS:</b>	<i>Quality Improvement In Postoperative Pain Management</i>
<b>RCT:</b>	Ensayo Clínico Controlado ( <i>Randomized Clinical Trial</i> )
<b>ROD:</b>	Receptor Opiode Delta
<b>ROK:</b>	Receptor Opiode Kappa
<b>ROM:</b>	Receptores Opioides Mu
<b>SEDAR:</b>	Sociedad Española De Anestesiología y Reanimación
<b>SGP:</b>	Sustancia Gris Periacueductal
<b>SIS:</b>	Analgia Sistémica
<b>SNC:</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SOE:</b>	Sistema Opiode Endógeno

<b>SP:</b>	Sustancia P
<b>STT:</b>	Tracto Espinotalámico ( <i>Spinothalamic Tract</i> )
<b>TER:</b>	Tracto Espinoreticular
<b>TPH:</b>	Triptófano Hidroxilasa
<b>TRPV:</b>	Receptor Vaniloide de Potencial Transitorio ( <i>Transient Receptor Potential Vanilloid</i> )
<b>UH:</b>	Unidad de Hospitalización
<b>UE:</b>	Unión Europea
<b>URPA:</b>	Unidad de Recuperación Postanestésica
<b>VRS:</b>	Escala de Puntuación Verbal ( <i>Verbal Rating Scale</i> )
<b>WDR:</b>	Neuronas de Amplio Rango Dinámico ( <i>Wide Dynamic Range Neurons</i> )



## RESUMEN DE LA TESIS

La prótesis total de rodilla (PTR) es una intervención muy frecuente cuyo objetivo es eliminar el dolor y la incapacidad funcional en pacientes con osteoartritis de rodilla. Con el envejecimiento de la población y el aumento de la obesidad, el número de PTR ha aumentado continuamente en las últimas décadas y las previsiones apuntan que este crecimiento se mantendrá en el futuro. Aunque se trata de una de las intervenciones ortopédicas más exitosas (presenta escasa mortalidad e incidencia de revisión), la PTR se asocia a dolor moderado-intenso después de la cirugía. A pesar de los conocimientos actuales sobre los mecanismos de transmisión/modulación del dolor, los nuevos analgésicos y técnicas utilizadas, el dolor agudo postoperatorio (DAP) en las PTR no ha podido ser controlado de forma satisfactoria. El DAP induce sufrimiento, retrasa la rehabilitación postquirúrgica y está fuertemente asociado a la aparición de dolor crónico postquirúrgico.

En un estudio observacional transversal multicéntrico, realizado con 969 pacientes de 11 hospitales europeos, hemos analizado los resultados de dolor, satisfacción y otros efectos indeseados (EI) después de una intervención de PTR. El principal objetivo ha sido investigar los factores de riesgo asociados a un dolor moderado-intenso después de la cirugía, y proponer nuevos protocolos para mejorar los resultados. El estudio nos ha permitido además analizar los protocolos utilizados en la práctica clínica habitual para el control del DAP en las PTR en los hospitales europeos.

Este estudio forma parte del Proyecto Pain-Out, financiado por la Unión Europea (Beca FP7/2007-2013 *Grant Agreement* 223590). Los datos utilizados se registraron en una base de datos utilizando dos cuestionarios; el primero completado por el propio paciente, que valoraba directamente los resultados postoperatorios de dolor, satisfacción y efectos indeseados en escalas numéricas del 0-10 (NRS). El otro cuestionario, completado por el investigador, registraba la información demográfica y del proceso quirúrgico. Todos los datos se registraron y almacenaron en la base de datos Pain-Out (Universidad Friedrich-Schiller de Jena, Alemania).

Los pacientes indicaron una intensidad media de dolor postoperatorio de  $6,0 \pm 2,9$  puntos, y un grado de satisfacción de  $8,1 \pm 2,3$  puntos, no existiendo correlación entre ambos parámetros. Analizamos seguidamente la influencia de factores pre-, intra- y postquirúrgicos sobre los resultados postoperatorios de dolor satisfacción y otros EI. El análisis estadístico mostró que los factores demográficos (sexo, edad, IMC y comorbilidades) no influyeron de forma clínicamente relevante sobre los resultados

postoperatorios, aunque las mujeres presentaron más EI. El dolor crónico y el uso de opioides crónicos antes de la cirugía influyeron negativamente sobre el dolor y los pacientes mostraron más indefensión. Sin embargo, la premedicación anestésica mejoró significativamente los resultados de dolor y EI en el postoperatorio.

Al analizar el periodo intraoperatorio observamos que la cirugía realizada bajo anestesia general (AG) aumentó el porcentaje de tiempo con dolor intenso y la sensación de indefensión al comparar los resultados con los pacientes que recibieron anestesia intratecal (IT). En cuanto a los protocolos de analgesia postoperatoria, la mayoría de pacientes (94%) recibieron analgesia multimodal utilizando combinaciones de fármacos analgésicos y analgesia regional periférica. La administración de analgésicos no-opioides disminuyó el dolor y los EI, mientras que la administración de opioides en el postoperatorio estuvo asociado a un mayor dolor y una mayor frecuencia de EI. Las técnicas analgésicas regionales utilizadas fueron los bloqueos nerviosos periféricos (BNP, en 62,4% de casos) y la infiltración de la herida con anestésicos locales (en el 16,0% de casos), aunque no mostraron un efecto beneficioso relevante en la población estudiada. Los BNP únicamente disminuyeron la intensidad del dolor y los EI en pacientes intervenidos bajo AG. Por otra parte, la infiltración de la herida no mejoró el peor dolor y aumento la frecuencia de algunos EI.

Utilizando un modelo de regresión multivariado hemos podido demostrar que los principales factores de riesgo asociados a un dolor postoperatorio moderado-intenso ( $\geq 4$  puntos NRS) son el dolor crónico prequirúrgico, el tratamiento con opioides crónicos, realizar la intervención bajo anestesia general y en la administración postoperatoria de analgésicos opioides. En el protocolo de estudio utilizado (Pain-Out) la evaluación del dolor se llevó a cabo una sola vez, a las 24 horas del postoperatorio, lo que no permite discriminar si los pacientes que presentaron más dolor recibieron analgésicos opioides o si los opioides mostraron un efecto pronociceptivo (hiperalgesia opioide)

Nuestros datos muestran que para mejorar los resultados postoperatorios en las PTR, sería necesario el tratamiento efectivo del dolor crónico antes de la cirugía, evitando la administración de opioides crónicos. Para ello sugerimos utilizar un protocolo basado en la administración de analgésicos no-opioides (antitérmico-analgésicos, como el paracetamol o el metamizol), asociados a gabapentinoides y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina. Dado que la AG es un factor de riesgo para sufrir dolor moderado-intenso en el postoperatorio, proponemos que los pacientes sean intervenidos bajo anestesia regional intratecal. Por último, siendo los opioides postoperatorios el principal factor de riesgo para sufrir dolor moderado-intenso sería

recomendable utilizar analgesia multimodal mediante la combinación de AAs, AINEs y BNP, evitando el uso de opioides siempre que sea posible o bien utilizarlos a dosis bajas o como medicación de rescate.



## I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo investiga los resultados postoperatorios de dolor, satisfacción y otros efectos indeseados (EI) después de las intervenciones de prótesis total de cadera (PTR), en una muestra de 1.077 pacientes procedentes de 11 hospitales de la UE. El objetivo del estudio es establecer los factores de riesgo para padecer dolor moderado-intenso después de la cirugía, y proponer nuevos protocolos para el adecuado control del dolor. Para ello hemos utilizado los cuestionarios y base de datos Pain-Out; financiados por el 7º Programa Marco de la UE (Beca FP7/2007-2013 *Grant Agreement* 223590), (CORDIS, 2015).

Para facilitar la comprensión de los resultados, introduciremos a continuación diversos temas que resumen los conocimientos actuales sobre la cirugía de PTR, en particular el dolor, su evaluación y tratamiento, así como la metodología utilizada en el presente trabajo (cuestionarios, bases de datos de pacientes).

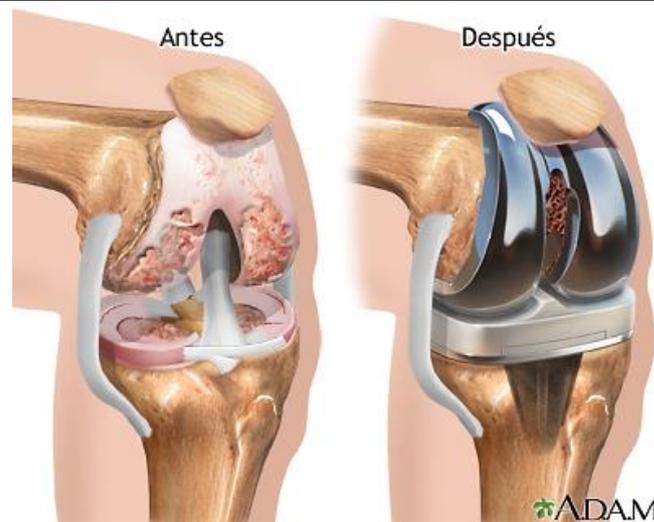
### 1. Características de las prótesis totales de rodilla

Debido a sus características mecánicas y dinámicas, la articulación de la rodilla sufre un desgaste continuo que se hace más evidente con el paso del tiempo; el desgaste junto a lesiones o patologías concomitantes con frecuencia hacen necesario que se sustituya la articulación, con el fin de mantener la funcionalidad y el movimiento. A lo largo del tiempo se han utilizado diversos materiales para la artroplastia de rodilla. Ya en los años 1860 se intentaron reemplazar partes de la rodilla para mejorar su movilidad, injertando material del mismo paciente (piel, músculo, grasa, etc.) en las superficies de contacto dañadas de la articulación. Se hace referencia a la primera PTR en 1890 cuando el cirujano alemán Themistocles Gluck (Brand y cols., 2011) diseñó una prótesis de marfil con una bisagra rudimentaria fijada con yeso y resina natural. Estas prótesis fracasaron debido a la alta incidencia de infección, una fijación inadecuada y por lo general, fallos de diseño.

No fue hasta la década de 1950 cuando se introdujeron las aleaciones de metal y materiales acrílicos en el campo de la ortopedia, diseñándose varios modelos de prótesis de tipo bisagra. Pero de nuevo, la alta tasa de fallos mecánicos (hasta el 80% a los 10 años) y la restricción de movimientos de la alineación en bisagra, limitó el uso de este tipo de prótesis. Para corregir los problemas de movilidad se idearon las prótesis con un eje central que permitían una rotación mayor de la articulación.

## I. Introducción

En los años 1960 surgió la idea de pulir la superficie del fémur y la tibia del paciente y sustituirlas por implantes. Este tipo de prótesis, llamadas condilares, eran menos restrictivas en cuanto al grado de movimiento, y requerían una resección ósea menor, aunque presentaban un problema de laxitud precoz. A finales de los años 1960 se popularizaron varios modelos de prótesis condilares (policéntrica, geométrica, duocondilar, etc.), que con el tiempo se han ido mejorando, en particular ampliando el rango de movimiento y utilizando nuevos materiales de fabricación (diferentes aleaciones metálicas y componentes acrílicos) y fijación. El tipo *Total Condylar Prosthesis* se considera el *gold standard* de la prótesis total de rodilla (Amendola y cols., 2012). Estas prótesis están formadas por un componente femoral que sustituye el extremo condilar, un componente tibial plano con un espaciador plástico que facilita la fricción y un tallo central que se fija al hueso (**Figura 1**). También es habitual recubrir la parte interna de la patela con una placa de polímero.



**Figura 1.** Rodilla con osteoartritis severa Antes y Después de una prótesis total de rodilla. El cartílago articular y el hueso subyacente han sido extirpados y recubiertos con implantes de metal en el fémur y la tibia. Un espaciador de plástico separa los implantes metálicos. Adaptado de Benjamin y Zieve (2013).

Los metales más utilizados en las PTR son aleaciones de cromo-cobalto (CrCo) o titanio; ambos son químicamente muy estables (inertes) y no interaccionan con el organismo. La otra parte fundamental en las prótesis de rodilla es el inserto de polietileno llamado espaciador. Este polímero (polietileno de ultra alto peso molecular) permite la fricción necesaria entre los componentes femoral y tibial. Uno de los principales problemas de las prótesis de rodilla consiste en el desgaste del espaciador, motivo suficiente para someter al paciente a una nueva cirugía para reparar la artroplastia. Actualmente se pueden encontrar unos 150 modelos diferentes de prótesis, que permiten que el cirujano pueda

escoger la configuración que mejor se adapte a la anatomía y actividad física del paciente.

Las PTR se llevan a cabo cuando el paciente sufre una patología importante de la articulación como puede ser artrosis, artritis reumatoide o bien una lesión traumática. Durante los procesos degenerativos osteoarticulares hay una degradación del cartílago con fricción y desgaste de los huesos que provoca dolor, edema y rigidez, y puede dañar la articulación permanentemente (Van Manen y cols., 2012). La finalidad de la cirugía es aliviar el dolor y mejorar la movilidad de la articulación, es decir mejorar la capacidad funcional.

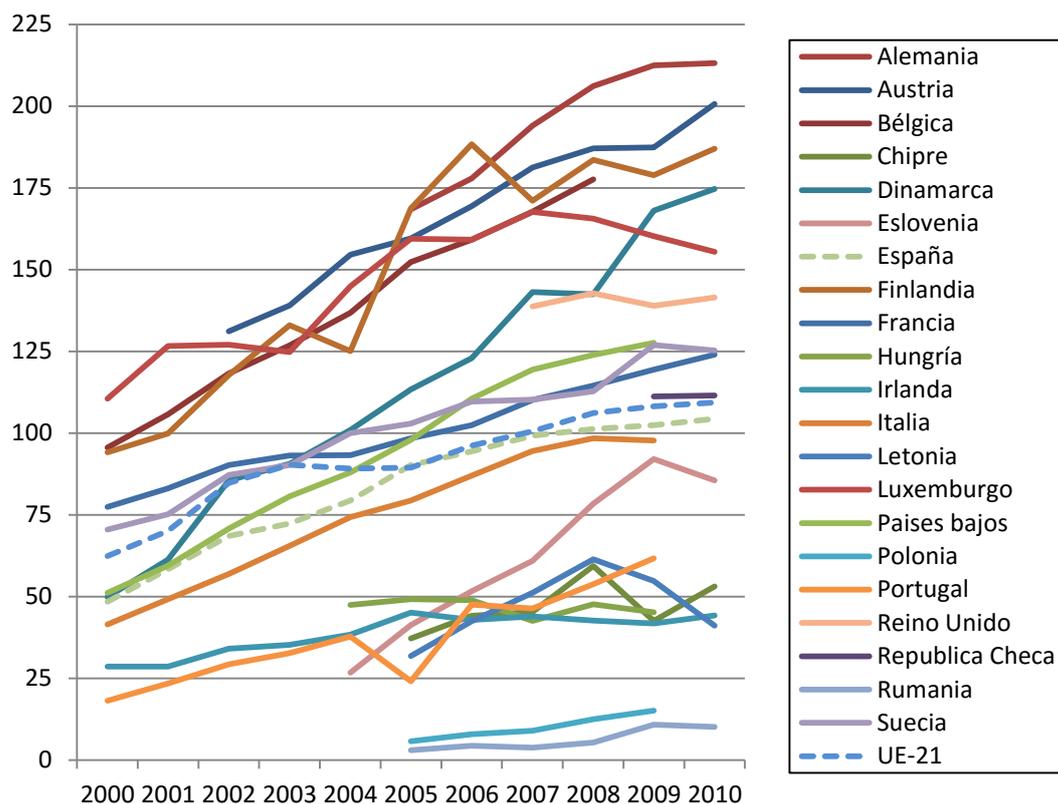
Entre los motivos principales para la implantación de una PTR están la artrosis u osteoartritis (Bijlsma y cols., 2011), seguida de la artritis reumatoide, fracturas articulares o lesiones del cartílago y los ligamentos. Aunque a menudo la causa de la osteoartritis se desconoce, es la enfermedad crónica más común en adultos mayores, ya que afecta aproximadamente a una de cada diez personas, siendo más prevalente en mujeres con obesidad (Roth y cols., 2007) El dolor es el primer síntoma de la osteoartritis, el más predominante y es la causa principal por la que los pacientes acuden al médico. Es un dolor intermitente, y por lo general intenso durante o después de realizar actividad física. Los pacientes con osteoartritis también experimentan rigidez, sobre todo después de un periodo de inactividad y durante la noche. La osteoartritis tiene un tratamiento médico sintomático, orientado a reducir el dolor con analgésicos, disminuir la inflamación mediante la infiltración directa de la articulación con corticosteroides; también se puede inyectar líquido sinovial artificial en la articulación para mejorar la movilidad de la rodilla. En los casos graves de osteoartritis es necesaria la cirugía para reemplazar o reparar las articulaciones dañadas (Bijlsma y cols., 2011).

Aunque una PTR es el mejor tratamiento conocido para aliviar estos síntomas, no está exenta de inconvenientes. Como en cualquier cirugía mayor pueden aparecer complicaciones de tipo vascular, infeccioso, neurológico, etc. Además, las PTR a largo plazo pueden presentar desgaste o rotura de los materiales de la prótesis. Estas complicaciones a menudo requieren la sustitución de la prótesis, con el consiguiente gasto sanitario y sufrimiento del paciente. También se ha observado que aproximadamente el 20% de pacientes con una PTR presentan dolor crónico postquirúrgico que puede aparecer varios meses de después de la cirugía (Hofmann y cols., 2011). Por ello, se siguen investigando nuevos procedimientos para la implantación de las PTR (p. ej., cirugía menos invasiva), así como nuevos materiales tanto para la prótesis como para su fijación, con el fin de evitar el desgaste y roturas. También se

## I. Introducción

investigan activamente nuevos fármacos y protocolos analgésicos eficaces que permitan aliviar el dolor crónico, sin inducir efectos indeseados.

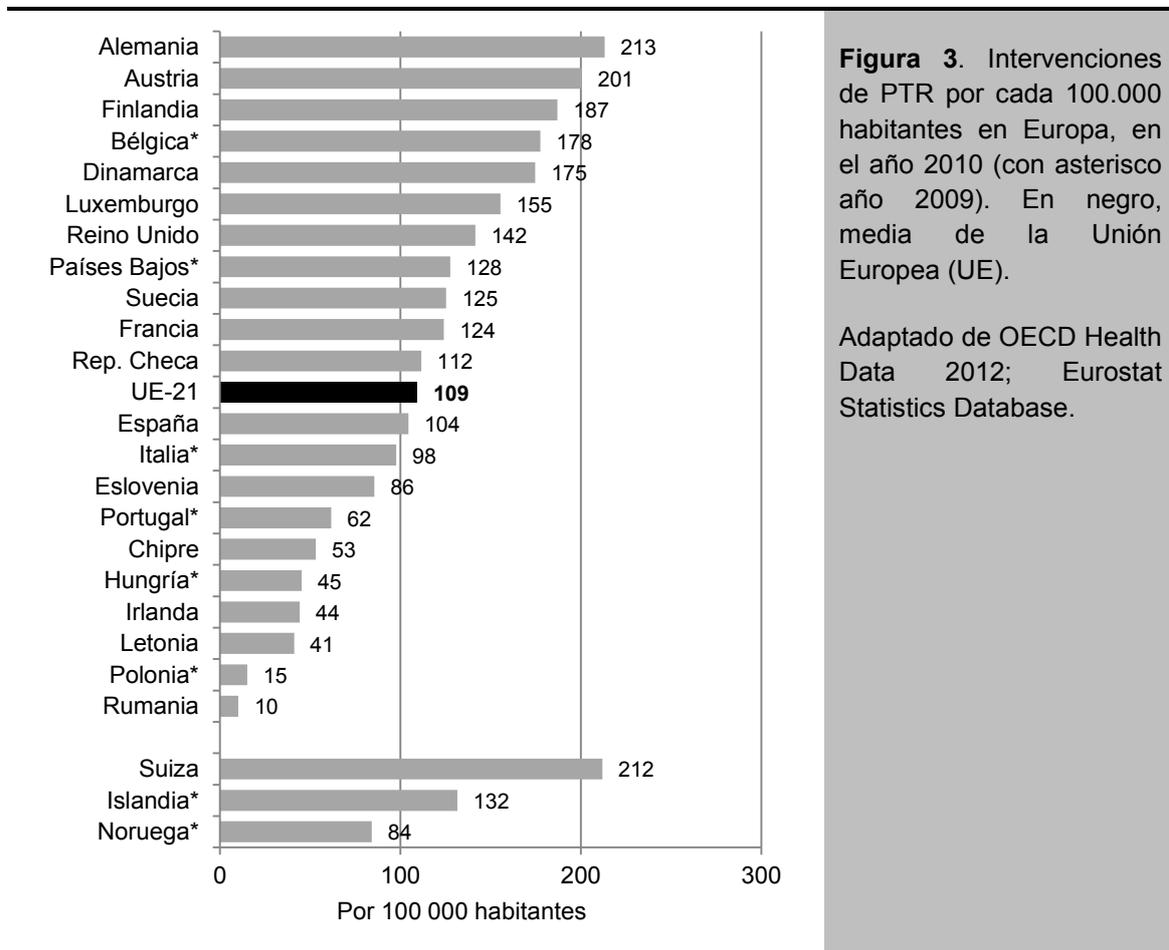
En la **Figura 2** se muestra el aumento de las intervenciones de PTR en la Unión Europea en la década 2000-2010 (OECD, 2012). Esta tendencia se observa también en otros países desarrollados. Así en EEUU el número de PTR se ha multiplicado por 7 en la últimas tres décadas (Singh y cols., 2010). Crecimientos similares se observan en Corea del Sur (Kim y cols., 2008) y Escandinavia (Robertsson y cols., 2010). El número de intervenciones de PTR va aumentando progresivamente en los países desarrollados debido a varios factores, siendo los principales el envejecimiento de la población y el incremento continuo de la tasa de obesidad (Carr y cols., 2012; Kurtz y cols., 2011). Hay que destacar que esta intervención tiene un coste elevado, se estima que en 2009, el precio medio de una PTR en Europa era de 6.800 Euros (OECD, 2012), por tanto tiene un impacto económico importante en la sanidad.



**Figura 2.** Evolución del número de PTR realizadas por cada 100.000 habitantes en Europa entre los años 2000-2010. Adaptado de la Base de Datos Eurostat (OECD, 2012).

Globalmente, se estima que anualmente se llevan a cabo 175 intervenciones de PTR por cada 100.000 habitantes en los países desarrollados (Kurtz y cols., 2011), aunque la frecuencia en la Unión Europea es algo menor (109 PTR / 100.000 habitantes; OECD,

2012), lo que implica que es una de las intervenciones más frecuentes en nuestro entorno. En España se implantan cada año unas 38.000 PTR (83 PTR / 100.000 habitantes), y se estima una tasa de crecimiento del 11,5% anual (Kurtz y cols., 2011). La tasa es mayor en los países con una renta per cápita superior, alcanzando en Alemania las 213 intervenciones por cada 100.000 habitantes (**Figura 3**).



Por tanto, dada la elevada incidencia de intervenciones de PTR que se llevan a cabo en nuestro entorno (UE), el gasto sanitario que incurre y el dolor que induce la patología osteoarticular de rodilla y la sustitución de la misma mediante una prótesis, es importante investigar los aspectos médico-quirúrgicos orientados a mejorar el sufrimiento del paciente antes y después de la cirugía de PTR.

La intervención de PTR se considera una de las cirugías más dolorosas para el paciente. Existen múltiples protocolos de tratamiento para prevenir y tratar el dolor agudo postoperatorio, pero ninguno de ellos ha resultado plenamente eficaz, puesto que en la actualidad un elevado número de pacientes (aproximadamente el 60%) presentan dolor moderado-intenso después de la cirugía, aún a pesar del tratamiento analgésico

## I. Introducción

administrado. Los protocolos de tratamiento actuales son complejos, e incluyen combinaciones de fármacos analgésicos y bloqueos nerviosos, en la denominada analgesia multimodal. Estas combinaciones son necesarias debido a los efectos indeseados (toxicidad) de los fármacos administrados individualmente, que requieren dosis elevadas para controlar el dolor.

Para poder mejorar los tratamientos actuales debemos conocer la etiología del dolor y las principales características de los fármacos analgésicos, en especial sus efectos indeseados. Por este motivo revisaremos en la presente Introducción los principales aspectos de la transmisión y modulación nociceptiva y la farmacología de los analgésicos utilizados en el tratamiento del dolor de las PTR. Sin embargo, conocemos que los tratamientos analgésicos actuales son ineficaces para controlar completamente el dolor y el presente estudio propone investigar los factores per-operatorios que pueden influir para que los pacientes sufran dolor moderado-intenso después de la cirugía. Para ello hemos investigado los resultados postoperatorios de una muestra 1.077 pacientes procedentes de 11 hospitales de la UE utilizando cuestionarios (completados por el propio paciente), registrando los datos en una base de datos, para su posterior análisis. Introduciremos por tanto los aspectos principales relacionados con las técnicas utilizadas para realizar el estudio, en particular la evaluación del dolor y otros efectos indeseados mediante cuestionarios y la utilidad de las bases de datos de pacientes, entre otros aspectos. Pensamos que los resultados de nuestra investigación pueden proporcionar conocimientos adicionales que nos permitan modificar y mejorar los protocolos actuales de manejo del dolor postoperatorio en pacientes intervenidos de PTR en la UE.

## **2. Fisiopatología del dolor**

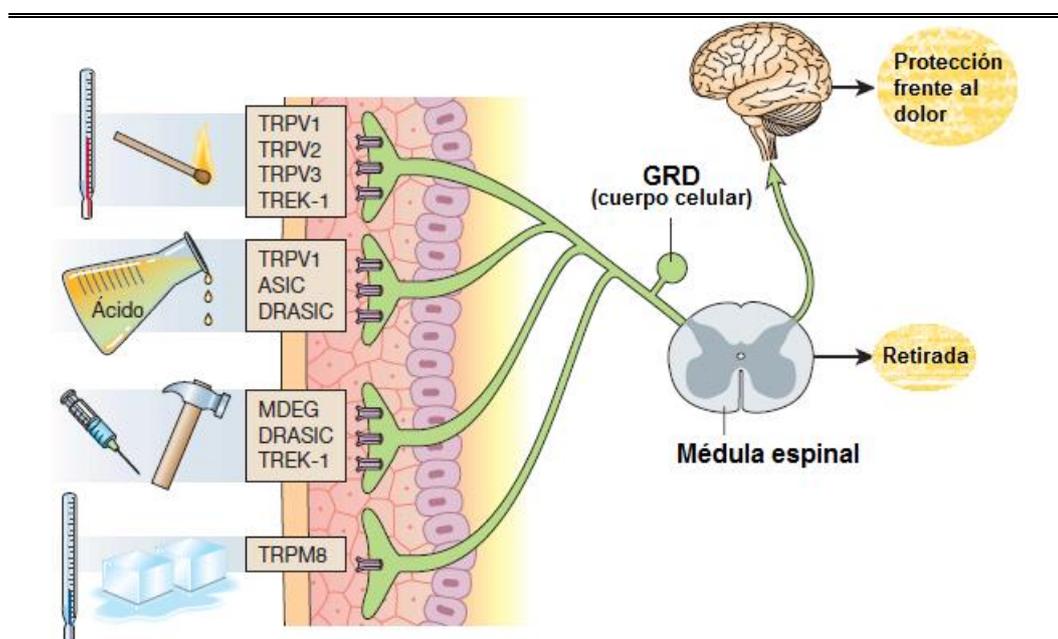
### **2.1. Transmisión y modulación del dolor**

#### **2.1.1. Fibras aferentes primarias**

Los estímulos nocivos de tipo térmico, mecánico o químico activan estructuras situadas en las terminaciones periféricas de las fibras aferentes primarias (FAP) llamadas nociceptores. Los nociceptores poseen propiedades biofísicas y moleculares que les permiten seleccionar y responder solo cuando la intensidad del estímulo alcanza niveles elevados y son potencialmente dañinos (Basbaum y cols., 2009). El dolor nociceptivo se considera por tanto un mecanismo de alerta que se activa para impedir un daño orgánico o tisular.

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres ampliamente distribuidas por todo el organismo, como en la piel, tendones, articulaciones y órganos vitales, por tanto, son capaces de detectar dolor cutáneo, somático y visceral. En los tejidos somáticos superficiales (p. ej. la piel) existe una mayor densidad de nociceptores, lo que permite la localización exacta del estímulo doloroso.

Debido a su morfología, los nociceptores se consideran neuronas pseudo-unipolares con una prolongación periférica y otra central. La proyección periférica capta las señales nocivas y las transmite al soma celular y posteriormente a la rama central que penetra en el asta dorsal de la médula espinal (ADME), estableciendo la primera sinapsis (**Figura 4**). El conjunto de cuerpos celulares de estas neuronas conforman el ganglio posterior o ganglio de la raíz dorsal (GRD). Ambas terminaciones del nociceptor expresan proteínas que se sintetizan a nivel de los GRD. Un nociceptor puede enviar y recibir información (mensajes) por cada una de sus terminaciones celulares (periférica o central); aunque ambas responden a los cambios en la concentración de moléculas endógenas (p. ej., pH, lípidos, neurotransmisores) que regulan la intensidad de la respuesta, solo la terminación periférica responde a estímulos ambientales nocivos (calor, frío, estímulos mecánicos) (Scholz y Woolf, 2002).



**Figura 4.** Dolor nociceptivo. Las terminaciones de los nociceptores (en verde) detectan estímulos externos. Existen varios tipos de nociceptores que expresan múltiples receptores (p. ej., TRPV, ASIC) que detectan uno o más estímulos nocivos (p.ej., calor, acidez, frío, estímulos mecánicos). Los nociceptores presentan el cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal (GRD) de la médula espinal. Desde el asta dorsal de la médula espinal las señales viajan hacia los centros supraespinales. Adaptado de Scholz y Woolf (2002).

## I. Introducción

Hay dos tipos principales de nociceptores, los mielinizados o fibras A $\delta$  y las fibras C no mielinizadas. Los nociceptores A $\delta$  tienen un diámetro aproximado de 2-5  $\mu\text{m}$ ; son fibras aferentes que transmiten el dolor agudo, rápido y bien localizado. Tienen una velocidad de conducción de aproximadamente 5-25 m/s (Julius y Basbaum, 2001). Las fibras A $\delta$  se pueden subdividir en dos clases principales: Tipo I, que responden a estímulos químicos, mecánicos y a la temperatura con un umbral de activación alto ( $>50^{\circ}\text{C}$ ), aunque si el estímulo persiste, pueden activarse a temperaturas más bajas. Los nociceptores A $\delta$  Tipo II, también se activan por calor, pero tienen un umbral de activación más bajo, y un umbral mecánico muy alto. Deben distinguirse de los nociceptores A $\beta$  que tienen un diámetro mayor y responden a estímulos mecánicos inocuos (tacto y propiocepción).

El segundo tipo de nociceptor son las fibras C no mielinizadas, que tienen un diámetro de 0.2-1.5  $\mu\text{m}$ ; transmiten el dolor mal localizado, o “segundo dolor”, de aparición más lenta (Basbaum y cols., 2009). Muestran una velocidad máxima de conducción de 2 m/s y en la especie humana, representan la mayor parte de los nociceptores de la piel. Las fibras C se consideran polimodales, es decir son sensibles al frío, al calor, a estímulos mecánicos y a sustancias químicas como la capsaicina o la histamina. No todas las fibras C son nociceptores, las fibras C de bajo umbral de activación están asociadas al vello y median el tacto (agradable) o la sensación de picor (Perl, 2007).

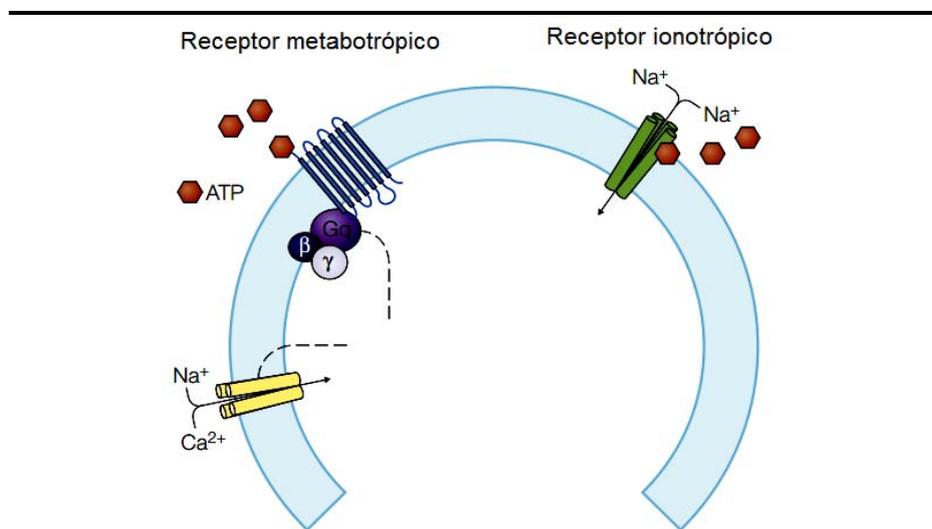
Los cuerpos celulares de los nociceptores están localizados en los ganglios de las raíces dorsales y en el ganglio del trigémino para los nociceptores de la región facial. En el GRD se diferencian tres grupos celulares (Ji y cols., 2002): un primer grupo de células pequeñas y medianas que expresan sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, de *Calcitonin Gene Related Peptide*); un segundo grupo de células de mediano tamaño que expresan predominantemente CGRP; y un tercer grupo que no expresan ningún péptido, pero que pueden localizarse mediante tinción con isolecitina IB4, que marca las células de la microglía.

Las fibras aferentes de los nociceptores alcanzan la médula espinal a través de las raíces dorsales, terminando en la sustancia gris del ADME. Estas neuronas de primer orden reciben el nombre de fibras aferentes primarias o primera neurona sensorial (Basbaum y cols., 2009).

Los nociceptores convierten el estímulo nocivo en un estímulo eléctrico, proceso llamado transducción. Cuando se aplica un estímulo lesivo se produce una despolarización de la terminación periférica del nociceptor que transmite el estímulo hasta la médula espinal. Los nociceptores raramente son específicos, ya que la mayoría se pueden activar por

varios tipos de estímulos. Las terminaciones periféricas de los nociceptores expresan receptores que se pueden categorizar según el estímulo al que responden: químico, térmico o mecánico (D'Mello y Dickenson, 2008).

Los quimiorreceptores son los receptores mejor estudiados. Son de dos tipos: ionotrópicos o metabotrópicos (**Figura 5**). La forma más básica son los receptores ionotrópicos, formados por un receptor para una determinada molécula que además es un canal iónico. La unión del transmisor con el receptor induce un cambio morfológico y la apertura del canal iónico (Mayer, 2011). Esta es la forma de transducción química más rápida, ya que se produce en microsegundos. Entre los receptores ionotrópicos encontramos los receptores del glutamato, que juegan un papel crítico en la transmisión sináptica excitatoria en el sistema nervioso central (SNC).



**Figura 5.** Activación de un receptor ionotrópico y uno metabotrópico. La unión de un mensajero al receptor ionotrópico provoca la apertura del canal iónico y permite la entrada de Na<sup>+</sup>. Receptor metabotrópico unido a una proteína G (Gq y subunidades β y γ); la unión del mensajero al receptor desencadena una cascada de reacciones que conlleva la apertura de un canal iónico (Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>). Adaptado de Gold (2013).

Otra familia importante de receptores ionotrópicos son los receptores vaniloideos o receptores vaniloideos de potencial transitorio (RVPT). De esta familia tiene especial relevancia en la nocicepción el RVPT1 (Morales-Lázaro y cols., 2013). Este receptor se activa o modula por diversos estímulos nocivos exógenos tales como altas temperaturas, cambios en el pH, compuestos irritantes o picantes, y por varias moléculas liberadas durante el daño tisular y los procesos inflamatorios. Debido a que es sensible a la capsaicina también se denomina receptor de la capsaicina, aunque existen otras sustancias capaces de activarlo (p.ej., olvanil, anandamida, capsazepina). La activación

## I. Introducción

de RVPT1 provoca la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$  al interior de la célula, despolarizándola y generando un potencial de acción.

Otra familia importante de receptores ionotrópicos son los receptores vaniloides o receptores vaniloides de potencial transitorio (RVPT). De esta familia tiene especial relevancia en la nocicepción el RVPT1 (Morales-Lázaro y cols., 2013). Este receptor se activa o modulada por diversos estímulos nocivos exógenos tales como altas temperaturas, cambios en el pH, compuestos irritantes o picantes, y por varias moléculas liberadas durante el daño tisular y los procesos inflamatorios. Debido a que es sensible a la capsaicina también se denomina receptor de la capsaicina, aunque existen otras sustancias capaces de activarlo (p.ej., olvanil, anandamida, capsazepina). La activación de RVPT1 provoca la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$  al interior de la célula, despolarizándola y generando un potencial de acción.

Los receptores ASIC (*Acid-Sensing Ion Channels*) son una familia de 6 receptores ionotrópicos, codificados por 4 genes (ASIC1-4), ampliamente distribuidos en el SNC. Son un tipo de canal que en presencia de un entorno ácido (protones extracelulares) permite el paso de iones  $\text{Na}^+$ , y  $\text{Ca}^{2+}$  (ASIC1a). El pH estimado para su activación varía entre 7 y 5, según el sub-tipo de receptor (Sluka y cols., 2009). Entre los receptores ionotrópicos también encontramos los receptores purinérgicos (P2X) que se activan por ATP, que podría mediar la activación de las FAP tras el daño celular.

Los quimiorreceptores también pueden inducir una forma de transducción indirecta (receptores metabotrópicos), donde los cambios conformacionales se producen por una cascada de señalización intracelular. Representan un tipo de señalización más lenta, ya que actúan en milisegundos o incluso minutos. Dentro de los receptores metabotrópicos los más comunes están acoplados a proteínas G (GPCR, de *G protein-coupled receptors*) (Bunnett y Cottrell, 2010) y son activados por un gran número de elementos (p.ej., bradiquinina, neurotrofinas, citoquinas). Por lo general, la activación de los receptores metabotrópicos resulta en la sensibilización de otros receptores, que se activan más fácilmente que en su estado normal.

Los termorreceptores, como su nombre indica, responden a estímulos térmicos. En condiciones normales el calor nocivo ( $>43^\circ\text{C}$ ) activa los RVPT1, que es el RVPT1 más estudiado, pero existen diversos canales termosensibles que se activan a diferentes temperaturas, tanto altas (calor) como bajas (frío nocivo). Entre ellos encontramos: TRPA1 ( $<17^\circ\text{C}$ ), TRPM8 ( $8-26^\circ\text{C}$ ), TRPV4 ( $>27^\circ\text{C}$ ). Cabe destacar que la mayoría de estos receptores también se activan por sustancias químicas (p.ej. mentol, eucaliptol), o

capsaicina (TRPV1), y en el caso del TRPV1, cuando está sensibilizado por sustancias proinflamatorias o capsaicina responde a estímulos térmicos más bajos (Vennekens y cols., 2008).

Los mecanorreceptores responden a estímulos mecánicos. Es la modalidad de nocicepción menos conocida. Existen varios tipos de mecanorreceptores (p.ej., canales ASIC, TRPA1, TRPV4) que responden a múltiples estímulos (presión, elongación, etc.).

La excitación de los nociceptores induce una despolarización de la membrana que inicia un potencial de acción. La despolarización es un cambio rápido de la polaridad de la neurona, determinado por la entrada de  $\text{Na}^+$ , y en la fase final por la apertura de los canales de  $\text{K}^+$  y su salida al espacio extracelular. Este proceso ocurre en las terminaciones periféricas de las FAP. Después de la despolarización se produce la repolarización, fase en la cual el  $\text{Na}^+$  se expulsa al espacio extraneuronal. Los potenciales de acción son conducidos hacia el ADME, a mayor o menor velocidad según el tipo de fibra; en la médula los nociceptores hacen sinapsis con una segunda neurona o neurona de segundo orden, también denominada nociceptivo-específica.

### **2.1.2. Médula espinal**

Las terminaciones centrales de las FAP hacen sinapsis con neuronas de segundo orden situadas en el ADME. Estas neuronas son de dos tipos: células de proyección, cuyos axones transmiten señales a diversas zonas del cerebro, e interneuronas con axones cortos, limitados a la médula espinal que contribuyen a los llamados circuitos neuronales espinales.

La llegada del impulso induce la despolarización de la terminación presináptica, permitiendo la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales de calcio dependientes de voltaje, y como consecuencia se produce la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores. Los neurotransmisores se liberan, por tanto, en la terminación presináptica del axón y viajan por la hendidura sináptica hasta que se unen a receptores postsinápticos específicos situados en las neuronas de segundo orden. La unión del neurotransmisor al receptor puede tener efectos excitatorios o inhibitorios. Las sinapsis excitatorias son aquellas en las cuales el neurotransmisor desencadena un potencial de acción en la neurona postsináptica. Por el contrario, en las sinapsis inhibitorias, la membrana postsináptica se hiperpolariza, es decir, se hace aún más negativa. Esto aleja de la posibilidad de generar un potencial de acción. Es importante señalar que pueden existir distintos receptores para un mismo neurotransmisor, y los cambios inducidos en la célula postsináptica dependen de la interacción entre ambos.

## I. Introducción

Los neurotransmisores pueden agruparse en cuatro tipos principales: acetilcolina (ACh o ACo), aminas (dopamina, noradrenalina, adrenalina, serotonina, histamina), aminoácidos (glutamato, GABA, glicina, aspartato) y péptidos (sustancia P o SP, opioides, somatostatina y otros).

En la transmisión del dolor tiene especial importancia el neurotransmisor glutamato, que se libera en la hendidura sináptica por las FAP cuando se aplican estímulos nocivos. El glutamato se sintetiza a partir de glutamina y  $\alpha$ -cetoglutarato, en las células del SNC; después de su síntesis se empaqueta y almacena en vesículas en la terminación presináptica. La llegada del impulso nervioso libera glutamato en la hendidura sináptica que puede: 1) unirse a receptores pre- y postsinápticos, 2) ser recaptado de forma activa por medio de un transportador neuronal de glutamato, 3) difundir fuera de la hendidura, o 4) ser internalizado por los transportadores de glutamato de la glía. La glía se encarga de degradar el glutamato a glutamina y  $\alpha$ -cetoglutarato que son transportados a la terminación presináptica donde se re-sintetiza el glutamato. La función del glutamato varía según el tipo de receptor al que se una: receptores ionotrópicos, de los subtipos NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato) y kainato o receptores metabotrópicos (mGluR). Las diferencias en el funcionamiento de estos receptores se esquematizan en la **Figura 5**.

Los receptores AMPA se encuentran en todas las células del SNC, son predominantemente postsinápticos, y fácilmente activados y desactivados. Están formados por cuatro subunidades distintas formando un dímero. Los receptores presentan un extremo N-terminal extracelular y un extremo C-terminal intracelular, en la región N-terminal existen dos lugares de unión (S1 y S2) al glutamato. Con esta unión se abre el canal iónico, permitiendo la entrada de cationes ( $K^+$ ,  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$ ), que conlleva a un cambio local en el potencial de membrana conocido como un potencial postsináptico excitatorio. Los receptores AMPA son responsables de la mayor parte de la transmisión sináptica excitatoria rápida en el SNC.

Por su parte, los receptores NMDA se activan además de por glutamato, por aspartato y otros aminoácidos excitatorios. Su funcionamiento es algo más complejo que los receptores AMPA, ya que requieren la unión del co-agonista glicina en uno de los dos lugares de unión, para que pueda ser activado por el glutamato (Platt, 2007). Además, en condiciones normales, el receptor NMDA, se encuentra bloqueado por un ion de magnesio ( $Mg^{2+}$ ) en el poro del receptor. Un estímulo suficientemente fuerte o frecuente provoca una despolarización de la membrana postsináptica (mediada por los receptores AMPA) suficiente para forzar al ion  $Mg^{2+}$  fuera del poro del receptor NMDA, proceso que

participa en el “*wind-up*”. Este cambio provoca una entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en la neurona, que a su vez activa numerosas vías intracelulares que contribuyen al mantenimiento de la sensibilización central. En estas vías intracelulares actúan segundos mensajeros (p. ej., fosfolipasas, ecosanoides, protein-quinasa C) y se sintetiza óxido nítrico (NO), incrementando de esta forma la excitación neuronal.

Los receptores kainato también responden al neurotransmisor glutamato y tienen un funcionamiento muy similar a los AMPA, aunque presentan una distribución más limitada y una función menos definida. Se encuentran tanto a nivel post- como presináptico. Los receptores kainato postsinápticos están implicados en la neurotransmisión excitatoria, mientras que los presinápticos están implicados en la neurotransmisión inhibitoria modulando la liberación de GABA. Se piensa que tienen un papel menor en la señalización entre sinapsis y que su función principal está relacionada con la plasticidad sináptica (Lerma y Marques, 2013). Los receptores metabotrópicos (mGluR) del glutamato constituyen un grupo de receptores con diversa estructura y actividad fisiológica. Son proteínas con 7 dominios transmembrana acoplados a proteínas G; cuando un agonista se une al mGluR se produce la activación de proteínas G, que resulta en la modulación de diversas funciones celulares. Los mGluR juegan un papel modulador importante en la regulación la excitabilidad neuronal, liberación de neurotransmisores, plasticidad sináptica y excitotoxicidad.

Otro neurotransmisor que participa en la transmisión de las señales nociceptivas en la medula espinal es la SP, un neuropéptido de cadena corta (11 aminoácidos) ampliamente distribuido en el organismo de los mamíferos, y que posee múltiples funciones (Zubrzycka y Janecka, 2000). Se sintetiza en los GRD y es transportado principalmente hacia las terminaciones nerviosas centrales, donde se libera a nivel de la primera sinapsis. Se encuentra en concentraciones elevadas en las láminas superficiales del ADME, donde terminan la mayoría de FAP. La SP, una vez liberada, se une a los receptores neuroquinina 1 (NK1), 2 (NK2) o 3 (NK3) que están acoplados a proteína G; estos receptores también se denominan *tachykinin receptors* (TACR). La SP se considera un neurotransmisor excitatorio y actúa de manera complementaria a los otros neurotransmisores excitatorios (serotonina, glutamato, etc.). Además de su papel en la transmisión del dolor, se ha asociado con la regulación de los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad, el estrés, la recompensa, el ritmo respiratorio, náuseas y vómitos.

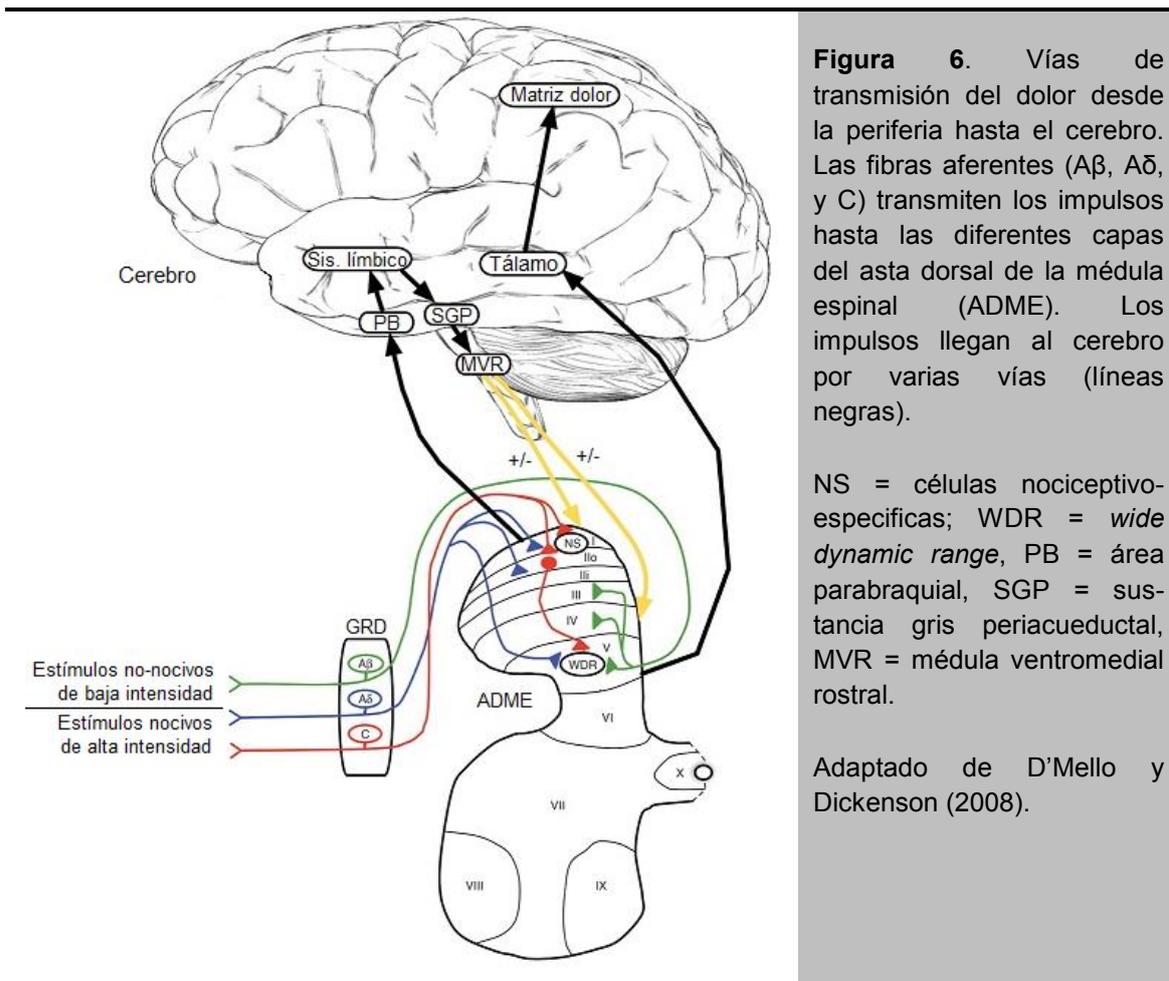
El CGRP es un péptido de 37 aminoácidos de la familia de la calcitonina, que participa en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo. Se sintetiza en los cuerpos celulares de los GRD y se han descrito dos tipos:  $\alpha$ CGRP y  $\beta$ CGRP. Su receptor (CL, de

## I. Introducción

“*calcitonin receptor-like*”) está acoplado a proteínas G; durante la transmisión nociceptiva excitatoria, actúa potenciando los efectos del glutamato y la SP, aunque también se ha descrito que participa en otras funciones tales como vasodilatación y relajación del músculo liso urinario (Benemei y cols., 2009; Chen y cols., 2010).

En el ADME se produce también una modulación inhibitoria de la transmisión nociceptiva, ejercida por neurotransmisores inhibitorios, como el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y la glicina (Latremoliere y Woolf, 2009). El GABA es un aminoácido que se sintetiza en las células nerviosas a partir del glutamato. Hay dos clases de receptores GABA: GABA<sub>A</sub> (de tipo ionotrópico) y GABA<sub>B</sub> (de tipo metabotrópico). Los receptores GABA<sub>A</sub> son canales de Cl<sup>-</sup> que aumentan la conductancia de este ion cuando el GABA se une a ellos, inhibiendo la aparición de nuevos potenciales de acción. Los receptores GABA<sub>B</sub> tienen una respuesta más lenta ya que está mediada por la acción de proteínas G, además están acoplados indirectamente a canales de K<sup>+</sup>. Cuando se activan estos receptores, disminuye la conductancia al Ca<sup>2+</sup> y se inhibe la producción de AMPc. Pueden mediar tanto la inhibición postsináptica como presináptica. La presináptica, está provocada por la disminución de la entrada de Ca<sup>2+</sup>, reduciendo de este modo la liberación de neurotransmisores excitatorios. La inhibición postsináptica se produce por la hiperpolarización de la membrana que impide que se inicien nuevos potenciales de acción. Además en el ADME existen otros sistemas moduladores de la nocicepción que se describen más adelante.

Las células del ADME se organizan en láminas (**Figura 6**). Las más superficiales son la I y la II y constituyen el lugar de llegada principal de las terminaciones centrales de las FAP. Las láminas más profundas (III-VI) también pueden hacer sinapsis con las FAP, pero son menos importantes en la transmisión nociceptiva. Las fibras A $\delta$  cutáneas terminan fundamentalmente en las láminas I y V, y las fibras tipo C terminan en la lámina II y en menor proporción en las láminas I y III, mientras que las fibras A $\beta$  inervan predominante las láminas III-VI (Todd, 2002). Las fibras procedentes de los nociceptores musculares y articulares hacen sinapsis en las láminas I, V y VI, y los nociceptores viscerales de tipo C, en las láminas I, V, y X.



En la ME las FAP pueden hacer sinapsis con tres tipos de neuronas que tienen funciones bien diferenciadas: las neuronas específicas nociceptivas (o nociceptivo-específicas, NS) situadas superficialmente (láminas I y II), que hacen sinapsis solo con fibras A $\delta$  y C. Estas neuronas de segundo orden se activan cuando un estímulo nocivo se detecta en la periferia. También hacen sinapsis con neuronas no-nociceptivas, que en el caso de las fibras A $\beta$ , transmiten la sensación propioceptiva y responden al tacto, pero no al dolor. Un tercer tipo de neuronas, son las llamadas de amplio rango dinámico o WDR (*wide dynamic range*) que reciben señales de los tres tipos de fibras y por tanto, responden a un amplio rango de estímulos, desde los no dolorosos (p.ej., el tacto ligero) hasta los dolorosos (p.ej., quemazón, pellizco, compresión).

Además existe otras neuronas del ADME (neuronas de proyección), que conectan la ME con centros supraespinales a los que transmiten la información nociceptiva. También encontramos interneuronas o neuronas intrínsecas espinales, mucho más numerosas que las neuronas de proyección. Tienen conexiones con diferentes neuronas del ADME y pueden ser inhibitorias (liberan GABA o glicina) o excitatorias (liberan principalmente glutamato). Presentan axones cortos, y por lo general un radio de acción muy limitado

## I. Introducción

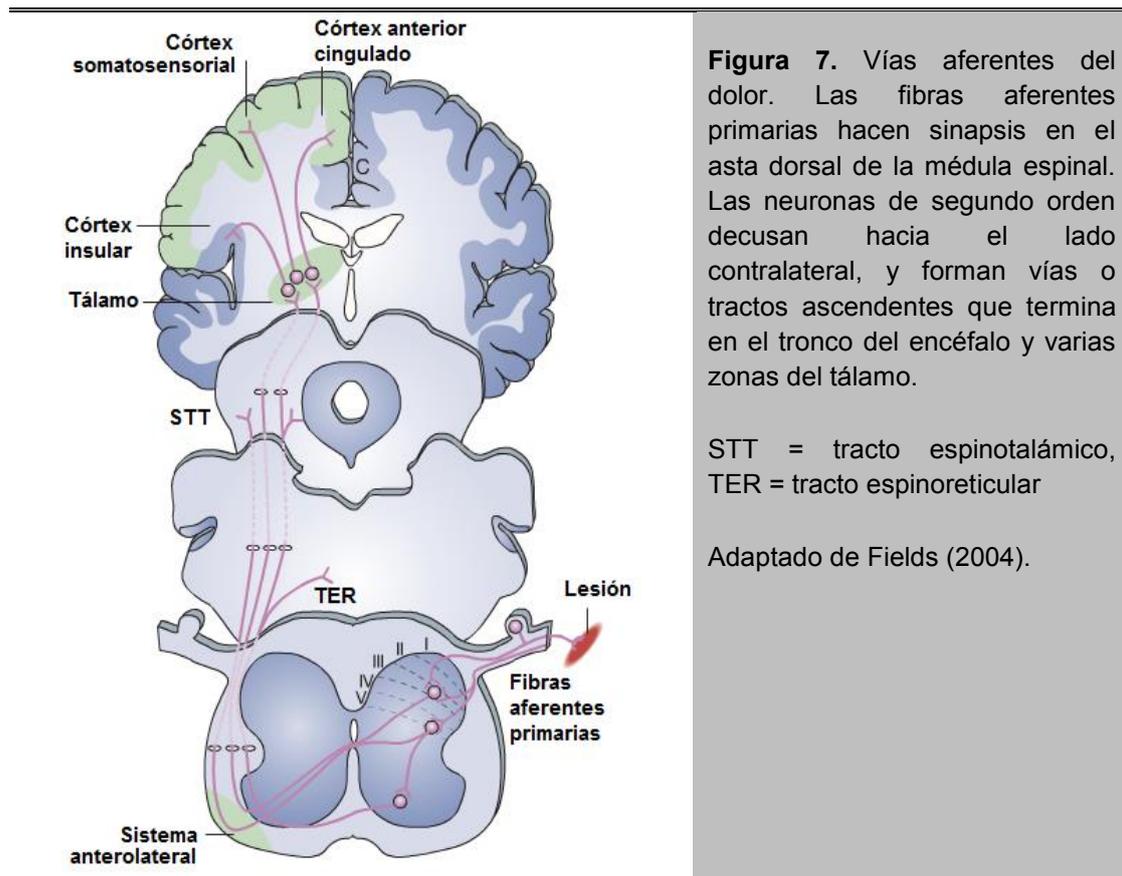
dentro de la misma lámina, aunque también pueden proyectar hacia otras capas (Yasaka y cols., 2010). Ejercen un papel modulador sobre la transmisión nociceptiva en el ADME. Por último encontramos las neuronas propioespinales, que son básicamente interneuronas de mayor alcance, que pueden recorrer toda la ME y hacen sinapsis con motoneuronas y otras interneuronas situadas a distintos niveles.

La lámina I contiene la mayor densidad de neuronas de proyección ( $\approx 5\%$ ), siendo el  $\approx 95\%$  restante interneuronas. La lámina II es también conocida como *substantia gelatinosa* porque la falta de fibras mielinizadas (fibras tipo C) le da una apariencia translúcida. Prácticamente solo contiene interneuronas. En la lámina III encontramos de nuevo axones mielinizados. Las interneuronas se encuentran densamente empaquetadas en las láminas I-III. Las láminas IV-VI son más heterogéneas, con neuronas de varios tipos y tamaños, con algunas neuronas de proyección. Los límites de estas capas más profundas son difíciles de distinguir.

Las células de la lámina I, reciben impulsos de las fibras aferentes A $\delta$  y C, que inervan todos los tejidos del organismo. Las células de las láminas IV-V reciben impulsos de las fibras de gran diámetro (A $\beta$ ) de la piel, aunque también se han observado sinapsis con las fibras más pequeñas (A $\delta$  y C). Esto se debe a que muchas de las neuronas de esta región son del tipo WDR, por tanto responden a estímulos de diversos tipos e intensidad. Las células de las láminas VII-VIII son de gran tamaño y poseen muchas dendritas. Reciben estímulos de grandes zonas de la piel, músculos y articulaciones. Estos estímulos pueden ser nocivos o inocuos, y su función principal parece estar relacionada con la locomoción (D'Mello y Dickenson, 2008).

### 2.1.3. Transmisión al cerebro

Los impulsos nerviosos tienen la primera sinapsis en el ADME y mediante las neuronas de proyección, decusan hacia el lado contralateral y transmiten la información nociceptiva mediante tractos o vías ascendentes hacia estructuras supraespinales (p. ej., tálamo, formación reticular, mesencéfalo) (**Figura 7**). Además, estos impulsos pueden generar respuestas segmentarias reflejas protectoras, que constituyen las respuestas más simples del sistema nervioso. Se trata de respuestas reflejas, independientes de la voluntad, que ocurren rápidamente y tienen una función adaptativa (p.ej. retirar una extremidad frente a una agresión).



**Figura 7.** Vías aferentes del dolor. Las fibras aferentes primarias hacen sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal. Las neuronas de segundo orden decusan hacia el lado contralateral, y forman vías o tractos ascendentes que termina en el tronco del encéfalo y varias zonas del tálamo.

STT = tracto espino-talámico,  
TER = tracto espino-reticular

Adaptado de Fields (2004).

Las neuronas de proyección que se originan en las láminas I y V contribuyen mayoritariamente a la entrada de impulsos nociceptivos al cerebro. Las proyecciones de la ME hacia los núcleos talámicos son importantes para los aspectos somatosensoriales/discriminativos del dolor, mientras que las proyecciones hacia el área parabraquial contribuyen a los componentes emocionales/aversivos del dolor. Las reacciones subconscientes al dolor, incluyendo respuestas autonómicas, están provocadas por las neuronas espinales nociceptivas con proyecciones al núcleo del tracto solitario, el área parabraquial y la sustancia gris.

El tracto espino-talámico (STT, *spinothalamic tract*) es posiblemente la vía con mayor participación en la transmisión de la nocicepción en humanos, pero también transmite sensaciones térmicas, prurito y tacto. Ascende de forma contralateral y hace sinapsis directamente con los núcleos laterales del tálamo, y desde allí proyecta a la corteza sensorial primaria. Es una vía de transmisión rápida con dos estaciones de sinapsis (tálamo y corteza) y se encarga de transmitir la localización fina del dolor, es decir la sensación epicrítica. Permite discriminar dónde se localiza el estímulo doloroso y sus características. Las células del STT se originan en diferentes regiones de la materia gris espinal: la capa superficial del ADME (lámina I), el asta dorsal profunda (láminas IV y V) y la zona ventral del asta (láminas VII y VIII). Recibe estímulos de neuronas nociceptivas

## I. Introducción

específicas, WDR y no-nociceptivas. Existen por tanto tres poblaciones de neuronas, con fibras aferentes distintas y diferente actividad (Millan, 1999).

Al ascender por la ME los axones del STT se concentran en dos funículos: uno lateral (originado por las células de la lámina I) y uno anterior (originado en láminas más profundas). Los axones ascendentes del STT finalizan en diferentes regiones del tálamo, y desde este núcleo proyectan hacia la corteza cerebral (córtex insular posterior). Constituye una vía de representación sensorial de la condición fisiológica del propio cuerpo (propiocepción); informan de la localización, modalidad e intensidad del estímulo doloroso, así como de diferentes sensaciones del cuerpo (p.ej., temperatura, picor y sensaciones viscerales y musculares). Por otra parte, desde el núcleo dorsal medial del tálamo, que recibe terminaciones de láminas más profundas, existen vías que proyectan hacia el surco cingulado anterior (corteza motora límbica), lo que relaciona al STT con los componentes afectivos o motivacionales del dolor (Craig, 2003).

El tracto espino-reticular (TER) constituye otra vía ascendente que conduce los estímulos nociceptivos desde la ME (láminas I y V) hasta la formación reticular (FR). La FR es un conjunto de neuronas que se extiende desde la médula y el tronco del encéfalo, hasta el mesencéfalo, y tiene conexiones con la amígdala, el hipotálamo y el tronco del encéfalo, lo que le confiere una función importante en el componente afectivo, emocional y neuroendocrino del dolor. Es además un lugar de interacción entre los sistemas nerviosos simpático, parasimpático y los centros y vías que participan en la transmisión del dolor. Juega un papel primordial en la activación de mecanismos de evitación y reflejos viscerosomáticos de los sistemas moduladores descendentes de la nocicepción.

El tracto espino-mesencefálico (TEM) tiene dos vías principales dependiendo del tipo de neuronas que proyecta. La primera formada por neuronas nociceptivo-específicas y WDR que transmiten información nociceptiva (excitatoria) y proyectan hacia la sustancia gris periacueductal (SGP) en el mesencéfalo. La segunda, alcanza láminas más profundas del colículo superior y activa mecanismos inhibitorios. La SGP es un área mesencefálica importante para el control homeostático que tiene tanto proyecciones ascendentes (hacia el hipotálamo y el tálamo medial), como descendentes. La estimulación de diferentes regiones de la SGP puede provocar un comportamiento aversivo y cambios cardiovasculares y activar vías descendentes inhibitorias que alcanzan el ADME, modulando la transmisión del dolor (Millan, 1999).

El tracto espino-hipotalámico (THT) tiene origen en las láminas I, V, X. Transmite estímulos nocivos e inoivos procedentes de músculos, tendones, articulaciones, piel y

vísceras. Su recorrido es algo difuso ya que estos estímulos siguen trayectos diferentes para llegar al hipotálamo. Por ejemplo, los estímulos no-nociceptivos se propagan directamente por medio del tracto trigémino-hipotalámico, mientras que las señales nociceptivas viajan a través del tracto trigémino-hipotalámico o el retículo-hipotalámico. Este tracto modula la función neuroendocrina, la respuesta afectiva y de alerta ante el dolor.

#### **2.1.4. Sistemas moduladores de la nocicepción: Sistemas noradrenérgico, serotoninérgico y opioide endógeno**

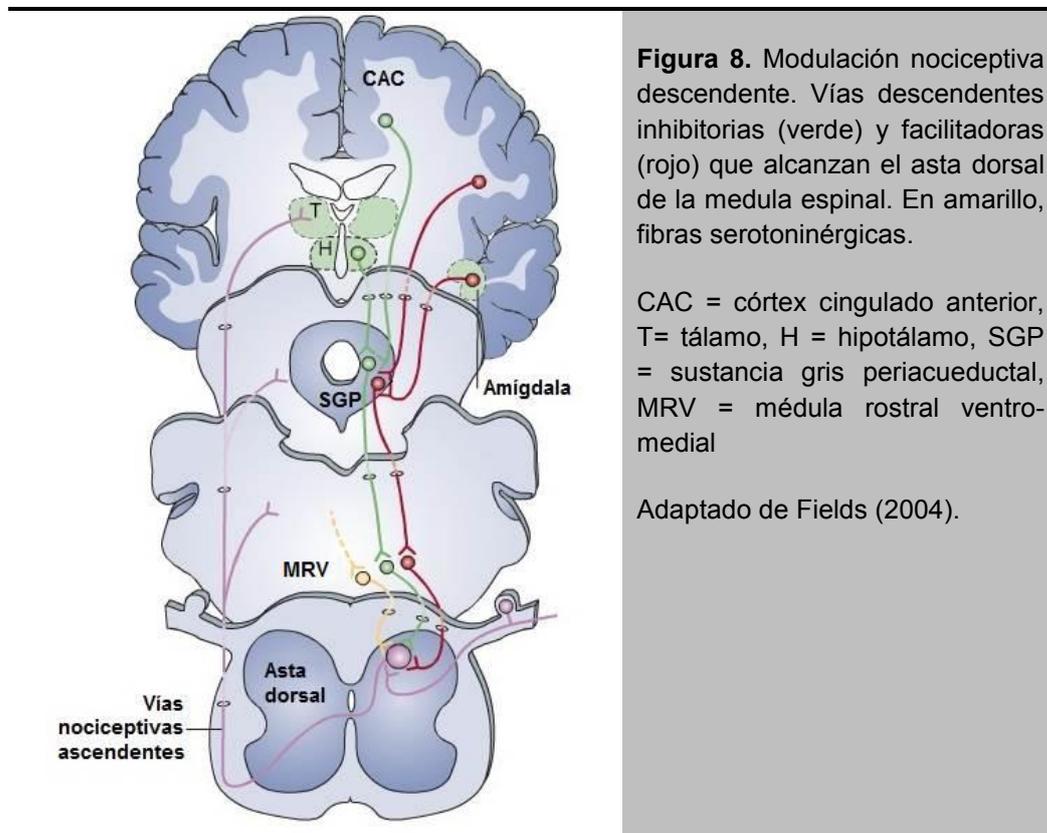
La sensación nociceptiva percibida, es el resultado del equilibrio entre la transmisión de señales de los sistemas excitatorios e inhibitorios que inicialmente confluyen en el ADME. Los mecanismos moduladores de la nocicepción permiten un control inhibitorio para que esta no se perpetúe de forma patológica, o se amplifique cuando sea necesario para la supervivencia del individuo. En la medula espinal, estos mecanismos moduladores ocurren a nivel local segmentario y también a nivel supraespinal donde se inician vía descendentes que terminan en el ADME (Ossipov y cols., 2010).

El mecanismo segmentario hace referencia a la modulación de la nocicepción que se produce en un determinado nivel medular, y es por tanto localizado. Esta modulación conforma la Teoría de la Compuerta o *Gate Control Theory* (Melzack y Wall, 1965). Se basa en que los estímulos no dolorosos cierran “las puertas” a las señales nocivas, lo que evita que la sensación de dolor alcance centros superiores del SNC. Un ejemplo es el alivio del dolor producido cuando se roza o acaricia una zona cercana a la lesionada, o mediante la aplicación de estímulos eléctricos cutáneos (TENS). Este mecanismo se explica por la inhibición inducida por las fibras sensoriales cutáneas (fibras A $\beta$ ) sobre las FAP. Por tanto, a nivel del ADME, un estímulo no-nocivo puede producir una inhibición presináptica de las FAP, que evita parcialmente (modula) que los impulsos nocivos aferentes alcancen el SNC.

El mecanismo de modulación del dolor suprasegmentario o supraespinal es más complejo ya que intervienen diversas áreas del SNC (**Figura 8**). Tiene su origen en estructuras supraespinales (principalmente la amígdala y el hipotálamo) y sus estímulos descienden alcanzando la SGP y posteriormente a médula rostral ventromedial (MRV), ambas situadas en el tronco del encéfalo. Estos núcleos envían múltiples fibras descendentes (facilitadoras e inhibitoras) que hacen sinapsis en el ADME modulando de esta forma la transmisión de la señal nociceptiva (D'Mello y Dickenson, 2008). En la vía descendente, la SGP recibe proyecciones directas de áreas corticales prefrontales (p.ej.,

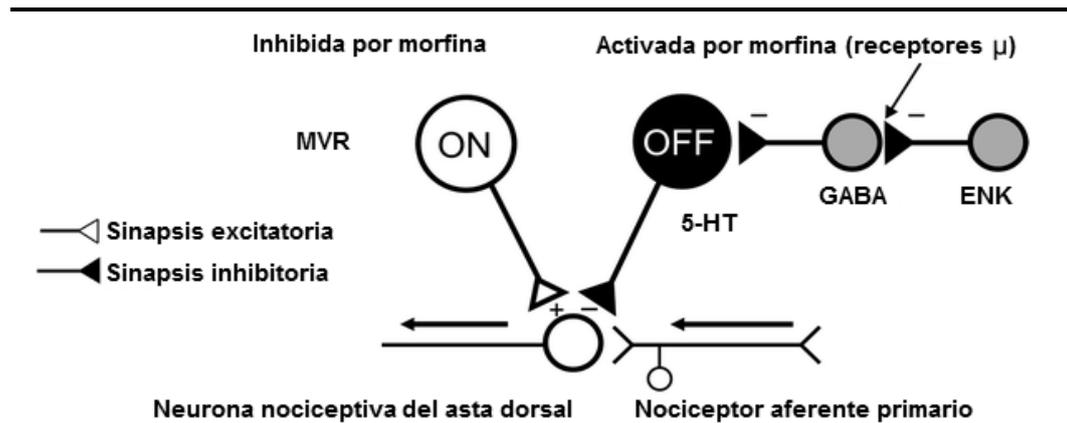
## I. Introducción

córtex insular y córtex anterior cingulado), así como desde la amígdala y el hipotálamo. Tanto la SGP como la MVR reciben también señales nociceptivas ascendentes, por tanto se consideran centros de integración “de abajo-arriba” y “de arriba-abajo” de la información nociceptiva (**Figura 8**).



El siguiente paso en la vía descendente es la sinapsis de las neuronas de la SGP con las situadas en la MVR. Anatómicamente la MVR incluye la formación reticular y el núcleo *rafe magnus*. Las neuronas de proyección desde la MVR al ADME, son de tres tipos: células neutrales (serotoninérgicas), células “on” y células “off” (**Figura 9**). Las terminaciones medulares de los axones descendentes del MVR llegan al ADME, concretamente a las láminas I, II y V. (Todd, 2010).

Los estímulos nociceptivos activan las células “on” favoreciendo la transmisión del dolor (acción facilitadora) y el reflejo motor de retirada. Durante la activación de las células “on” las células “off” permanecen inactivas, y viceversa, de tal forma que las células “on” y las “off” nunca se activan simultáneamente (Morgan y cols., 2008). Las fibras de las células “on” y “off” actúan a nivel presináptico sobre los nociceptores A $\delta$  y C, y postsináptico en las neuronas de proyección, mediante la acción del neurotransmisor serotonina (5-HT).



**Figura 9.** Activación de las células "on" y "off".

GABA = ácido  $\gamma$ -aminobutírico, 5-HT= serotonina, ENK = encefalina, MVR = médula ventromedial rostral. Adaptado de Mense y Gerwin (2010).

La activación de las células "off" induce una inhibición descendente de la nocicepción (antinocicepción), mientras que la disminución de su actividad correlaciona con un aumento de la transmisión nociceptiva. Estas células se activan por acción de péptidos opioides endógenos, principalmente las encefalinas (ENK), que al unirse a los receptores opioides- $\mu$  expresados en las neuronas GABAérgicas, inducen la liberación de GABA que actúa sobre las células "off". En realidad las células "off" quedan desinhibidas porque las ENK inhiben las células GABAérgicas en el núcleo MVR. La morfina activa los mismos receptores, mimetizando la acción de la ENK (a este y otros niveles del SN), lo que le otorga sus propiedades analgésicas. Los opioides, al actuar sobre las neuronas del MVR, inhiben la transmisión del dolor por activación de las células "off" e inhibición de las células "on" que también expresan receptores opioides (Fields, 2004).

La función de las células neutrales aún no está bien definida, aunque el hecho de que se haya identificado un grupo de estas células como serotoninérgicas, sugiere que podrían tener un papel relevante en la modulación del dolor (Winkler y cols., 2006).

La inhibición de señales nociceptivas por los sistemas de modulación endógenos, es insuficiente para bloquear o impedir completamente la transmisión del dolor, lo que supondría que no se percibiría dolor tras un estímulo nocivo. Sin embargo, en situaciones concretas la inhibición de la nocicepción puede ser casi completa. Por ejemplo, los soldados heridos en combate con frecuencia no presentan dolor, aún en presencia de traumatismos graves. Se ha postulado que el estrés y el dolor agudo intenso, estimulan la amígdala y el hipotálamo, e inducen la liberación de endorfinas y otros transmisores inhibitorios, activando los sistemas antinociceptivos inhibitorios descendentes. También se ha postulado que este circuito descendente inhibitorio podría estar inhibido, o

## I. Introducción

parcialmente bloqueado, en estados patológicos como el dolor crónico o la fibromialgia (Ossipov y cols., 2010).

En los mamíferos, existen tres sistemas endógenos importantes que modulan la transmisión del dolor a nivel del ADME: el sistema serotoninérgico (libera 5-HT), el sistema noradrenérgico (libera noradrenalina, NA) y el sistema opioide endógeno que libera péptidos opioides endógenos (POE) conocidos genéricamente como endorfinas. Además de su relevancia fisiológica, estos sistemas tienen especial importancia porque su activación mediante la administración de fármacos, induce analgesia efectiva y constituye la base de la analgesia opioide utilizada en el tratamiento del dolor de intensidad moderada-severa en el hombre.

### 2.1.4.1. Sistema serotoninérgico

Las neuronas serotoninérgicas descendientes de la MVR utilizan el mediador neuroquímico serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) tanto para sus proyecciones inhibitorias como facilitadoras. Las terminaciones de estas neuronas convergen en el ADME constituyen un sistema modulador independiente (**Figura 8**).

La serotonina es una monoamina que se sintetiza a partir del aminoácido triptófano, por medio de las enzimas triptófano hidroxilasa (TPH) y L-aminoácido aromático descarboxilasa (DDC); la TPH es el factor limitante de la reacción. Aunque la 5-HT se sintetiza en varias zonas del SNC (putamen, núcleo caudado, tálamo e hipocampo) se almacena en un 90% en el tracto gastrointestinal y en las plaquetas de la sangre. Se han caracterizado múltiples (más de una docena) receptores para la 5-HT, cuyas funciones no están totalmente establecidas (Millan, 1999). La multiplicidad de receptores serotoninérgicos y su amplia localización en el SNC, explican (al menos en parte), los efectos anti- y pronociceptivos que induce la 5-HT. Así, la unión de la serotonina a receptores tipo 5-HT<sub>1</sub> presinápticos localizados en las FAP, inhibe la liberación de glutamato, disminuyendo de esta forma la transmisión nociceptiva excitatoria. También la unión de la 5-HT a los receptores presinápticos que se expresan en las interneuronas inhibitorias (5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>2</sub>), induciría la liberación de GABA (transmisor inhibitorio). Ambas acciones forman parte de la modulación inhibitoria descendente mediada por las vías serotoninérgicas, aunque la serotonina induce una antinocicepción difusa y poco localizada. La activación de las vías serotoninérgicas pronociceptivas descendentes tiene escasa relevancia en la transmisión del dolor agudo, pero podría participar en el dolor persistente y en la cronificación del dolor agudo (Green y cols., 2000).

### 2.1.4.2. Sistema noradrenérgico

El sistema noradrenérgico modulador descendente, está constituido por un complejo sistema neuronal con núcleos neuronales situados en el encéfalo principalmente en el locus cerúleo (LC) del tronco del encéfalo, y las áreas A1-A7 de la médula oblongada; la información antinociceptiva que transmiten, transcurre por la vía SGP-MVR hasta llegar al ADME (Ossipov y cols., 2010).

La noradrenalina (NA) es el principal transmisor del sistema noradrenérgico. Es una monoamina que se encuentra tanto en el SNC como periférico. Se sintetiza a partir del aminoácido tirosina, y se almacena en vesículas sinápticas hasta su liberación. Es el neurotransmisor principal liberado por el sistema nervioso simpático, que media la reacción de “lucha o huida”, preparando al cuerpo para la acción, alterando la función cardiovascular, la motilidad y la secreción gastrointestinales, la dilatación de los bronquiolos, y el metabolismo de la glucosa, entre otras funciones. En el SNC la noradrenalina se ha asociado con varias funciones cerebrales incluyendo el sueño/vigilia, la memoria, el aprendizaje y las emociones, además de participar en la inhibición de la transmisión nociceptiva.

En la médula espinal, la NA liberada por las vías inhibitorias descendientes actúa sobre los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos expresados tanto en las FAP (inhibición presináptica) como en las neuronas nociceptivas espinales (inhibición postsináptica). Los receptores  $\alpha_2$ , son un grupo de receptores adrenérgicos con varios subtipos, que están ampliamente distribuidos en el organismo: SNC, vasos sanguíneos, plaquetas, hígado, riñón, páncreas, tracto GI, tejido adiposo y la musculatura lisa, entre otros. En el SNC, los receptores  $\alpha_2$  son mayoritariamente presinápticos y están presentes en las terminaciones nerviosas simpáticas y en las neuronas noradrenérgicas. La activación de estos receptores (por compuestos endógenos o exógenos) inhibe la liberación de NA, lo que produce hipotensión, sedación, hipotermia y efectos antinociceptivos.

La acción analgésica de los agonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos se produce por interacción con receptores situados en el SNC y en el ADME, inhiben la transmisión de los estímulos nociceptivos transmitidos por fibras A $\delta$  y C. Los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos están unidos a proteínas G, y su activación inhibe la apertura de los canales de calcio e incrementa en la salida de K<sup>+</sup> induciendo hiperpolarización de la membrana neuronal (Pertovaara, 2006). Recientemente se ha propuesto que parte de su efecto antinociceptivo podría estar relacionado con la liberación de acetilcolina en la ME (Duffo y cols., 2005). Asimismo se ha observado, que la activación de los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos induce la

## I. Introducción

despolarización de las interneuronas GABAérgicas espinales, lo que constituye un mecanismo adicional para la inhibición de la transmisión nociceptiva (Gassner y cols., 2009). A nivel supraespinal, el efecto modulador del dolor mediado por el sistema noradrenérgico varía dependiendo de múltiples factores tales como la localización supraespinal de los receptores, el tipo/subtipo de receptor, la duración del estímulo doloroso y la condición patofisiológica del individuo (Ossipov y cols., 2010). Aunque en humanos, el efecto analgésico de los agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos (clonidina, dexmedetomidina), está bien documentado, su utilización está limitada por los efectos indeseados que producen (Eisenach y cols., 1998; Samsó y cols., 1996; Murga y cols., 1994).

### 2.1.4.3. Sistema opioide endógeno

El sistema opioide endógeno (SOE) es el principal modulador inhibitorio de la transmisión nociceptiva a nivel del sistema nervioso central y periférico (Chen y Marvizón, 2009; Puig y cols., 1977a, 1977b). Está formado por receptores opioides (RO) y transmisores peptídicos denominados péptidos opioides endógenos (POE). El SOE tiene especial relevancia puesto que la activación de los RO mediante la administración de opioides exógenos (analgésicos opioides) induce analgesia efectiva en humanos. El SOE participa en la modulación inhibitoria de la nocicepción mediante dos mecanismos principales la liberación de POE (principalmente dinorfina) desde las fibras descendentes del MRV a la ME; y la activación de interneuronas inhibitorias locales en la ME, que sintetizan y liberan encefalinas.

Inicialmente se identificaron tres familias de POE genéticamente bien diferenciadas: endorfinas, encefalinas y dinorfinas, aunque en la actualidad se utiliza el término genérico *endorfina* para designar a los POE (Yaksh y Wallace, 2011). Los distintos POE están formados por cadenas de aminoácidos de distinta longitud, que se obtienen por fraccionamiento enzimático de precursores proteicos inactivos (pro-péptidos), por la acción de peptidasas inespecíficas. Los precursores de las tres familias iniciales son la pro-opiomelanocortina (precursor de las  $\beta$ -endorfinas), la pro-encefalina (precursor de las encefalinas), y la pro-dinorfina (precursor de las dinorfinas). En los años 90, se identificaron otras dos familias de POE: la familia de orfanina-FQ, parecida a la dinorfina (Butour y cols., 1997), y las endomorfina (Zadina y cols., 1997). La **Tabla 1** muestra las características principales de estas familias.

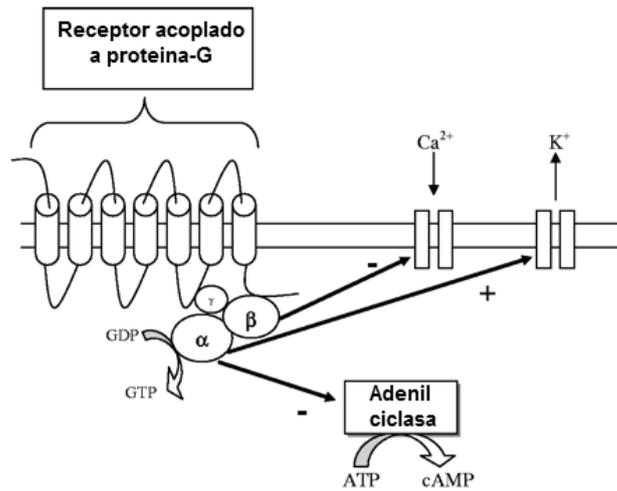
**Tabla 1. Se muestran las diferentes familias de péptidos opioides endógenos (POE) y sus características principales.**

	<b>Enkefalinas</b>	<b>Endorfinas</b>	<b>Dinorfinas</b>	<b>Endomorfina</b>	<b>Orfanina FQ</b>
<b>Precursor</b>	Proencefalina	Pro-opiomelanocortina	Prodinorfina	<i>Desconocido</i>	Preproorfina FQ
<b>POE</b>	Met-enkefalina Leu-enkefalina	$\beta$ -endorfina	Dinorfina A Dinorfina B	Endomorfina 1 Endomorfina 2	Nociceptina / Orfanina FQ
<b>Receptores</b>	ROD > ROK	ROM $\approx$ ROD	ROK > ROM	ROM > ROK	ORL-1
<b>Distribución anatómica</b>	Supraespinal, Espinal, Periférica	Supraespinal, Periférica	Supraespinal, Espinal, Periférica	Supraespinal, Espinal	Supraespinal, Espinal
<b>Efectos</b>	Analgesia, Depresión Respiratoria	Analgesia, Regulación Hormonal	Analgesia, Hiperanalgesia, Disforia, Diuresis	Analgesia, Depresión cardiovascular Hiperanalgesia	Analgesia Espinal, Diuresis

ROD, ROK y ROM, receptores opioides mu, delta y kappa. ORL-1 = *opioid receptor like-1*. Adaptado de (Puig y Dürsteler, 2005).

Los POE actúan uniéndose a RO específicos de la membrana neuronal y que están ampliamente distribuidos en el SNC y periférico; existen también RO extra-neuronales, cuya función no está bien establecida. Los RO son proteínas de un peso molecular de aproximadamente 60 kd, que poseen siete dominios transmembrana y están acoplados a proteínas G (Stein y Lang, 2009). La activación estos receptores por un agonista opioide (endógeno u exógeno) activa las cadenas de señalización intracelular mediadas por proteínas G (**Figura 10**), que inhiben de la adenil ciclasa, con la disminución del AMPc intracelular; disminuye también la entrada de  $Ca^{2+}$  a la neurona y como consecuencia, se inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato, sustancia P, etc.). También se favorece la salida de potasio provocando una hiperpolarización de la membrana lo que disminuye la probabilidad de generar potenciales de acción y transmitir la señal nociceptiva (Yaksh y Wallace, 2011).

Se han caracterizado cuatro tipos principales denominados  $\mu$  (ROM),  $\delta$  (ROD),  $\kappa$  (ROK) y (ORL-1, *opioid receptor like-1*). Las principales diferencias entre los distintos RO se encuentran en los extremos N-terminal (extracelular) y C-Terminal (intracelular) de la molécula, y en los bucles extracelulares donde se produce la unión a los ligandos. Los 4 tipos de receptores han sido clonados en diferentes especies (rata, ratón), por lo que su estructura está bien establecida. Cada RO está codificado por un único gen, con distinta localización cromosómica (Pasternak, 2014).



**Figura 10.** Estructura de un receptor opioide modelo con 7 dominios transmembrana, acoplado a una proteína G, formada por las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Después de la activación del receptor, las proteínas G se disocian y las subunidades interactúan con los sistemas efectores (canales iónicos, adenil ciclasa), como resultado se hiperpolariza la membrana. Adaptado de McDonald y Lambert (2005).

El ROM es el que tiene mayor relevancia desde un punto de vista terapéutico, puesto que todos los analgésicos opioides utilizados en la práctica clínica se unen y activan (con mayor o menor afinidad y eficacia) a este receptor. Fue el primer RO caracterizado y se considera que la  $\beta$ -endorfina es el principal ligando endógeno, aunque el resto de POE también se unen a este receptor, pero con menor afinidad. Los ROM se encuentran ampliamente distribuidos en SNC y periférico con una mayor densidad en la SGP, el sistema límbico y la médula espinal; en el sistema nervioso periférico, se expresan ampliamente en los plexos mientéricos del intestino, en las articulaciones, etc. (Yaksh y Wallace, 2011). También existen RO a nivel extraneuronal (corazón, riñón) aunque sus funciones no están bien establecidas. En el ADME, los agonistas de los ROM inhiben directamente la transmisión del dolor uniéndose receptores situados en las fibras aferentes primarias (acción presináptica) y sobre las neuronas nociceptivas (postsináptica) (Eguchi, 2004). Los opioides deprimen predominantemente la transmisión nociceptiva mediada por las fibras C y en menor proporción la mediada por fibras A $\delta$ . La respuesta al resto de las aferencias sensoriales periféricas (que transmiten tacto, presión, etc.) permanece inalterada. La activación del ROM por agonistas induce analgesia (**Tabla 1**), a la vez que múltiples efectos indeseados debido a la amplia distribución de este tipo de receptor en el organismo. La presencia de ROM en la ME permite la administración de opioides por vía epidural e intratecal (Mense y Gerwin, 2010).

Se considera que las encefalinas son los ligandos endógenos de los ROD. El papel de este receptor en la modulación nociceptiva no está totalmente establecido, aunque su activación induce analgesia, depresión respiratoria y disforia. En la MVR los ROD se encuentran en los axones terminales, y los antagonistas selectivos del ROD pueden bloquear la analgesia inducida por la estimulación de SPG. La acción sobre las células “on” y “off” es similar pero más débil que los agonistas ROM (Harasawa y cols., 2000). Los efectos sobre el comportamiento de los agonistas selectivos del ROD sugieren una menor contribución de estos receptores en la modulación nociceptiva, aunque podrían tener una mayor relevancia durante procesos inflamatorios.

El ligando endógeno de los ROK es la dinorfina, que al unirse al receptor produce miosis, sedación y disminución del reflejo flexor nociceptivo, entre otros efectos. El receptor ROK se expresa en las mismas zonas que el ROM además de en las capas profundas de la corteza cerebral. Se ha descrito que su activación puede inducir efectos pro- y antinociceptivos según su localización anatómica, y su participación en la modulación de la transmisión del dolor es compleja. En la ME, la dinorfina induce antinocicepción por activación de los ROK. Diversos estudios realizados por nuestro y otros grupos muestran también, que la dinorfina posee efectos pronociceptivos, ya que es capaz de inducir hiperalgesia y alodinia, aunque los mecanismos implicados no se conocen con exactitud. (Romero y cols., 2014, 2012; Campillo y cols., 2010; Xu y cols., 2004). A nivel supraespinal, la dinorfina presente en las vías ascendentes podría inhibir las interneuronas inhibitorias en el tálamo, mediante su acción sobre los ROK. Como consecuencia, las neuronas nociceptivas talámicas quedarían desinhibidas, contribuyendo así a la transmisión de la información nociceptiva hacia otros centros supraespinales (Millan, 1990). La dinorfina también actúa sobre los circuitos supraespinales descendentes que facilitan la inhibición nociceptiva (Winkler y cols., 2006; Fields, 2004). Los agonistas ROK producen una analgesia débil, dependiente del tipo de estímulo nocivo que se aplica (Millan, 1990).

El ligando endógeno del ORL-1 es la nociceptina que da nombre al receptor (receptor de la nociceptina u orfanina FQ). Este receptor se expresa ampliamente en el SNC, particularmente en el tronco del encéfalo y en ambas astas de la médula espinal (dorsal y ventral). Está implicado en la regulación de múltiples actividades cerebrales, particularmente comportamientos instintivos y emocionales. También participa en la modulación nociceptiva ya que la nociceptina es un antagonista endógeno del transportador de dopamina, inhibiendo también la liberación de GABA a nivel presináptico

## I. Introducción

(Mallimo y Kusnecov, 2013). No existen de momento fármacos agonistas del ORL-1 para uso terapéutico.

### 2.1.5. Células de glía

La glía participa activamente en la transmisión y modulación nociceptiva (Scholz y Woolf, 2007), y en los procesos de sensibilización al dolor (Bradesi, 2010; Suter y cols., 2007). Su interacción con las sinapsis neuronales, sus funciones fisiológicas y la posible inhibición de su activación están siendo ampliamente investigadas como posibles dianas terapéuticas en el tratamiento del dolor.

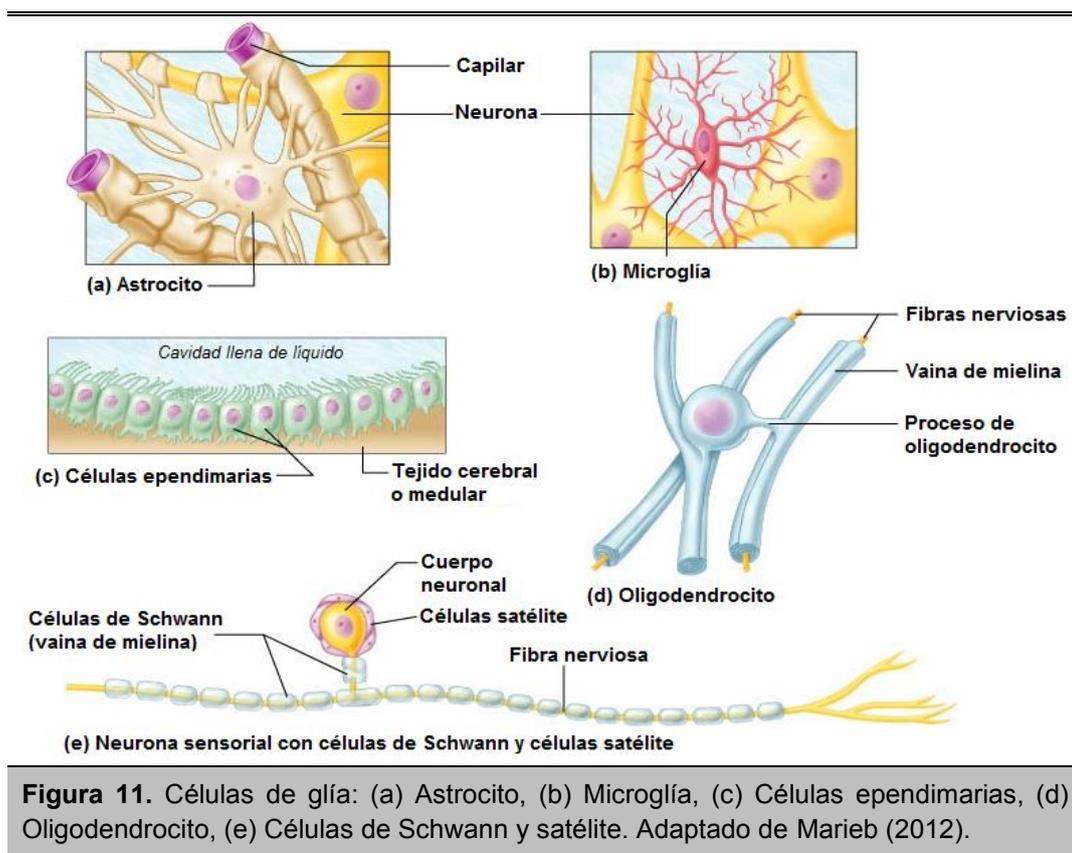
El sistema nervioso no está constituido únicamente por neuronas, sino que éstas coexisten con células no neuronales como son las células gliales o neuroglía. Las células gliales son entre 5 y 10 veces más abundantes que las neuronas, aunque debido a su pequeño tamaño ocupan solo el 50% del volumen del SN (Azevedo y cols., 2009). La glía tiene funciones de sostén, metabolismo y protección, ya que las neuronas no están directamente en contacto ni con el tejido conectivo ni con los vasos sanguíneos.

En el sistema nervioso periférico (SNP) existen tres tipos de células de glía: células de Schwann (forman la vaina de mielina en las fibras nerviosas del SNP), células satélite (rodean los somas de las células ganglionares) y células de teloglia (células de sostén en las terminaciones nerviosas sensitivas). En el SNC encontramos principalmente células endimarias o glía epitelial, microglía y macroglía (incluyen astrocitos y oligodendrocitos) (**Figura 11**). Las células endimarias son células cúbicas y cilíndricas que revisten los ventrículos cerebrales y el epéndimo. Elaboran el líquido cefalorraquídeo y controlan el paso de sustancias desde el líquido cefalorraquídeo al tejido nervioso.

Las células de microglía son pequeñas y escasas (5%), y se encuentran en todo el SNC. Forman parte del sistema inmunitario, considerando que son los macrófagos del SNC. En condiciones basales permanecen inactivas, pero en caso de inflamación o daño celular, la microglía fagocita y digiere los restos metabólicos y las neuronas muertas (*scavenger*).

Los astrocitos proporcionan soporte físico y nutricional a las neuronas y pueden ser protoplasmáticos o fibrosos, según su localización y morfología. Los fibrosos se localizan en la sustancia blanca, presentan un gran número de prolongaciones largas, finas no ramificadas y forman parte de la barrera hematoencefálica. Esta barrera impide la libre circulación de sustancias entre los capilares cerebrales y el tejido nervioso. Además eliminan el  $K^+$ , glutamato y GABA del espacio extracelular. Los astrocitos protoplasmáticos se localizan en la sustancia gris y presentan prolongaciones cortas,

gruesas y ramificadas. Su función es relacionar el soma y las prolongaciones de las neuronas con los vasos sanguíneos sin que se pongan en contacto directamente con el tejido conectivo o vasos sanguíneos. Están íntimamente asociados a las sinapsis y modulan la comunicación interneuronal. La eliminación de transmisores de las sinapsis (p. ej., del trasmisor excitatorio glutamato) es una función de vital importancia, ya que su rápida eliminación de la hendidura sináptica previene la desensibilización del receptor, se evita que los transmisores puedan difundirse fuera de la hendidura sináptica, y además previenen la acumulación de neurotransmisores que puede generar neurotoxicidad.

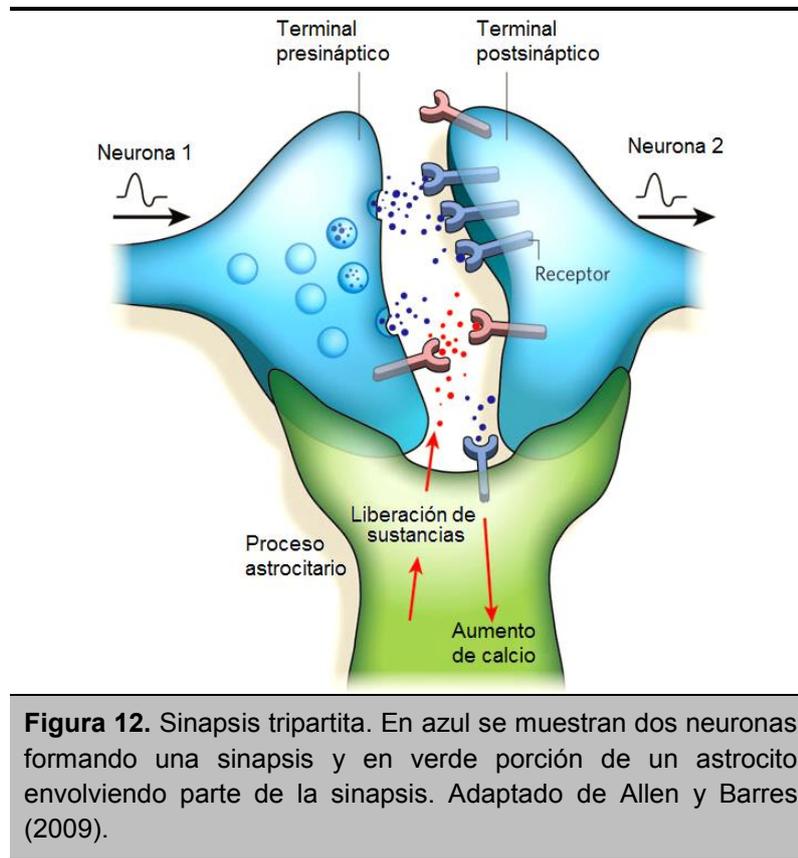


**Figura 11.** Células de glía: (a) Astrocito, (b) Microglía, (c) Células ependimarias, (d) Oligodendrocito, (e) Células de Schwann y satélite. Adaptado de Marieb (2012).

Los astrocitos también ejercen una regulación de la concentración de iones y liberan citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, CGRP, SP y glutamato (entre otras), que participan en la transmisión de la señal nociceptiva (Tiwari y cols., 2014). Los astrocitos también liberan proteínas, que controlan la formación de sinapsis, regulan la función presináptica y modulan la respuesta de la neurona postsináptica a los neurotransmisores. Se ha observado que un único astrocito puede entrar en contacto y rodear diversas sinapsis entre neuronas diferentes. De tal forma que en la actualidad se acepta, que las sinapsis no consisten únicamente en elementos neuronales pre- y postsinápticos, sino que muchas de ellas tienen una proyección astrocítica que las envuelve (sinapsis tripartita, **Figura 12**). También se ha descrito la presencia de células de microglía que

## I. Introducción

participarían en la transmisión sináptica, denominándose en este caso sinapsis cuatripartitas (Tremblay y Majewska, 2011). Además, los astrocitos expresan muchos de los receptores que expresan las neuronas: receptores ionotrópicos NMDA y no-NMDA y metabotrópicos para el glutamato (mGluR3 y mGluR5), receptores purinérgicos y receptores para SP.



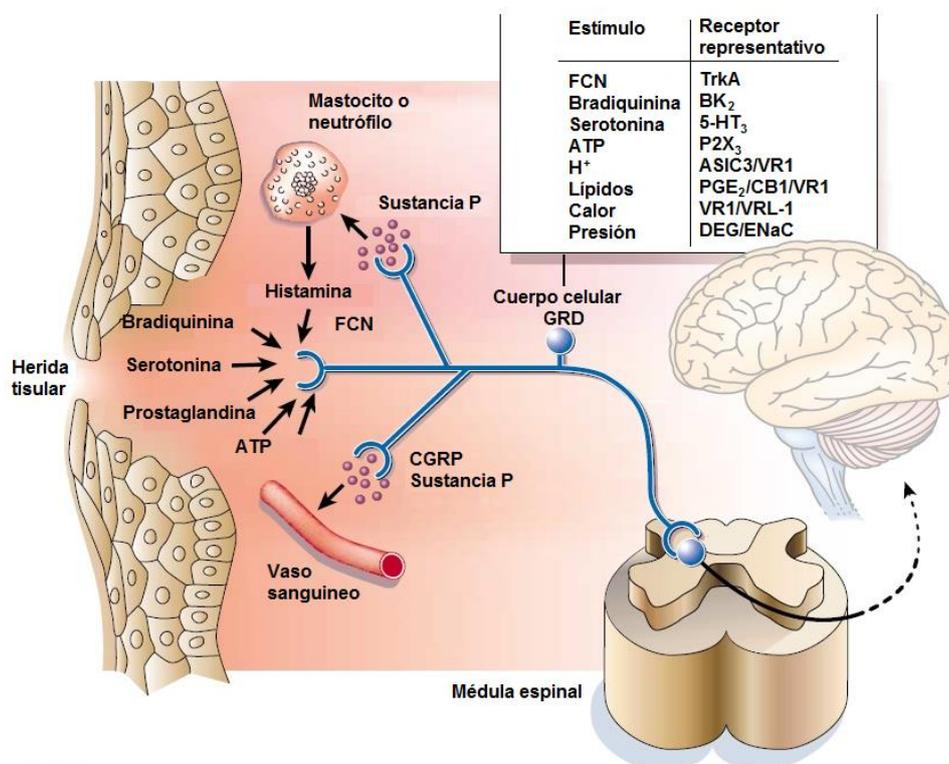
**Figura 12.** Sinapsis tripartita. En azul se muestran dos neuronas formando una sinapsis y en verde porción de un astrocito envolviendo parte de la sinapsis. Adaptado de Allen y Barres (2009).

Los oligodendrocitos, por su parte, tienen un cuerpo celular pequeño, citoplasma muy denso y pocas prolongaciones. Aparecen tanto en la sustancia gris como en la blanca y proporcionan aislamiento (vaina de mielina) a las neuronas en el SNC.

### 2.2. Lesión tisular: sensibilización nociceptiva periférica y central

Tras una lesión tisular periférica (en nuestro estudio, la lesión quirúrgica) se desencadena una respuesta inflamatoria local, cuyos síntomas incluyen rubor/calor, edema y dolor. La inflamación es consecuencia de la liberación local de numerosas sustancias químicas que proceden del tejido dañado y de la sangre. Además, los propios nociceptores liberan neuropéptidos como la SP, CGRP y neuroquinina A, que favorecen la vasodilatación y perpetúan la inflamación. Algunos de estos mediadores inflamatorios activan directamente a los nociceptores evocando dolor (**Figura 13**). La estimulación continuada

de los nociceptores induce además cambios plásticos en el SNP y SNC responsables de la llamada sensibilización periférica y central (Basbaum y cols., 2009).



**Figura 13.** Activación de la terminación periférica de una fibra aferente primaria después de una lesión tisular. Las sustancias liberadas se unen a receptores específicos que participan en la sensibilización nociceptiva periférica. GRD = ganglio de la raíz dorsal. Adaptado de Julius y Basbaum (2001).

La inflamación es una reacción defensiva del organismo que se caracteriza por extravasación de líquido en la zona dañada (edema), dolor y vasodilatación cutánea. La respuesta tiene una doble finalidad, por un lado iniciar los fenómenos de reparación y por otro incrementar el dolor de forma que el individuo pueda percibir el daño y tome las medidas oportunas para que este no progrese (p. ej. inmovilización de un brazo fracturado). Esta amplificación de la señal nociceptiva, llamada sensibilización o hiperalgesia, se produce por distintos mecanismos que incluyen, entre otros, el reclutamiento de nociceptores previamente inactivos (silenciosos) que por lo general no responden a estímulos nocivos. Estos receptores silenciosos están localizados más profundos en la piel y tejidos, y cuando se activan permiten una mayor percepción del dolor tanto en su magnitud como intensidad. Además se han descrito alteraciones en la permeabilidad de la membrana de las fibras nociceptivas, que disminuye su umbral de activación (Sandkühler, 2009).

## I. Introducción

En la periferia, la lesión tisular induce la liberación de múltiples mediadores y sustancias químicas que intervienen en el proceso inflamatorio, formando la llamada “sopa inflamatoria” (Basbaum y cols., 2009). Estas sustancias proceden del tejido lesionado, de células residentes o reclutadas del sistema inmune, de los propios nociceptores y de la extravasación de células sanguíneas. Los mediadores activan receptores situados en las terminaciones periféricas de los nociceptores, e inducen dolor localizado en el área lesionada. También actúan sobre los vasos sanguíneos provocando vasodilatación, disrupción del endotelio vascular y extravasación de plasma y células sanguíneas. Todo ello contribuye al reclutamiento de más células inmunes procedentes de la circulación, que liberan más mediadores inflamatorios al área lesionada, amplificando el proceso inflamatorio. El fenómeno se conoce como inflamación neurogénica (Julius y Basbaum, 2001). La estimulación continua y repetida de los nociceptores induce una serie de cambios plásticos que dan lugar a fenómenos de sensibilización nociceptiva periférica.

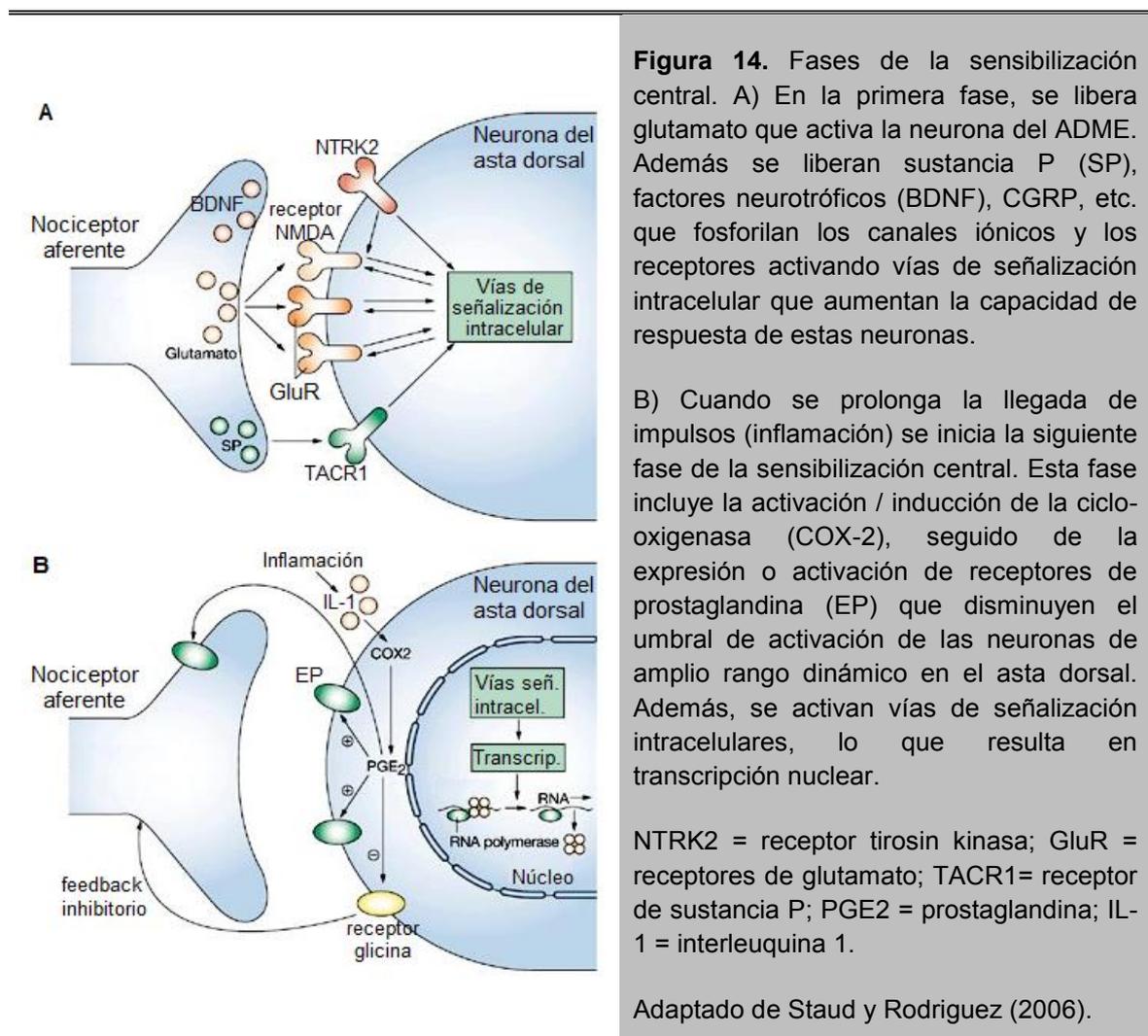
En el proceso de sensibilización periférica participan múltiples y complejos mecanismos intracelulares, tanto a nivel de las terminaciones nerviosas (centrales y periféricas) como en los somas neuronales situados en el GRD. Estos mecanismos implican cambios en la regulación postraduccional de los nociceptores, y más tarde en la regulación transcripcional y traduccional. Mediante este proceso se generan nuevos canales iónicos y receptores tanto en las terminaciones periféricas como centrales de las FAP. Uno de los cambios más relevantes es la sobre-expresión de canales de  $\text{Na}^+$  voltaje dependientes, que genera un aumento de la excitabilidad de la membrana neuronal (Coutaux y cols., 2005).

La lesión tisular también induce la liberación de citoquinas e interleuquinas (IL-6 y IL-1 $\beta$ ) y del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que a su vez aumentan la liberación de sustancias proalgésicas como las PGs, el NGF, la BK y los  $\text{H}^+$ . La BK y las PGs facilitan la despolarización. Estos cambios disminuyen el umbral de respuesta del nociceptor, de tal forma que se necesita una menor intensidad del estímulo para activarlo. Por su parte, el NGF activa vías de señalización intracelular que promueven la expresión de proteínas pronociceptivas y/o receptores (SP, CGRP), mediante segundos mensajeros (Coutaux y cols., 2005).

Si el estímulo inflamatorio persiste, la activación continua de las terminaciones periféricas puede inducir un aumento en la excitabilidad de las neuronas nociceptivas del ADME, dando lugar al fenómeno de sensibilización central. Las alteraciones periféricas provocadas por la inflamación conllevan un aumento en la excitabilidad de las neuronas de WDR en el ADME. Esta hiperexcitabilidad se manifiesta por un aumento de la

actividad neuronal (ME) en respuesta a los estímulos nocivos, la expansión de los campos receptivos neuronales y propagación de la hiperexcitabilidad espinal a segmentos superiores. La sensibilización central se inicia y mantiene por la continua actividad de las fibras C sensibilizadas (Baron, 2006). Los cambios pueden involucrar otras sinapsis que no estaban afectadas por la sensibilización periférica, por lo que la hipersensibilidad se extiende más allá de la zona lesionada, apareciendo hiperalgesia secundaria (Woolf, 2011).

Durante la sensibilización central se producen tanto cambios plásticos inmediatos e independientes de una regulación transcripcional, como cambios más tardíos dependientes de procesos transcripcionales. Se ha establecido que la sensibilización central comprende dos fases diferenciadas con mecanismos específicos. En la primera aparecen cambios en los receptores de glutamato y en los canales iónicos. En la segunda fase, más larga, se sintetizan nuevas proteínas que son responsables de la sensibilización central de larga duración (**Figura 14**).



## I. Introducción

En la primera fase existen muchos *inputs* hacia las neuronas del asta dorsal que pueden independiente o coordinadamente iniciar el proceso de sensibilización central. Con el aumento el calcio intracelular se activan varias quinasas calcio-dependientes que actúan sobre los receptores y canales iónicos para aumentar la eficacia sináptica. Cuando se prolonga/intensifica la llegada al ADME de impulsos nerviosos transmitidos por fibras C, se producen cambios neuronales extensos y de larga duración. Por una parte se amplían los campos receptivos de las neuronas espinales, es decir, responden a estímulos que normalmente estarían fuera de su zona de respuesta. También se observa un incremento en la magnitud y duración de la respuesta a los estímulos. Además hay una reducción en el umbral de activación, con lo que estímulos que antes no se consideraban dañinos activan una respuesta nociceptiva. Estos cambios son muy importantes en estados de dolor agudo, como el postquirúrgico, y en el posterior desarrollo de dolor crónico (Wall y Melzack, 1999). Una vía importante en esta fase implica la inducción de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en las neuronas del asta dorsal, que promueve la producción de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE2) (**Figura 14**). La PGE2 se une a sus receptores del asta dorsal y potencia las corrientes de los receptores AMPA y NMDA, activa canales iónicos no selectivos y reduce la neurotransmisión inhibitoria al bloquear los receptores de glicina. Con todo ello disminuye el umbral de activación de las neuronas de amplio rango dinámico en el asta dorsal, y disminuye el efecto modulador-inhibidor sobre la transmisión nociceptiva. Otro de los cambios es el reclutamiento de receptores AMPA y NMDA hacia la membrana neuronal, desde vesículas de almacenamiento en la sinapsis. Este proceso está modulado por varias quinasas (calmodulinas, PKA, ERK, etc.).

Además de estos cambios translacionales, se induce la transcripción mediada por la activación de varios factores de transcripción, siendo el CREB el más estudiado, y se expresan los genes de c-Fos, NK1, TrkB y COX-2. Con ello se inducen cambios morfológicos en las neuronas y la síntesis de nuevos receptores de membrana, con lo que aumenta la sensibilidad neuronal. Se ha observado que estos cambios fenotípicos pueden modificar ciertas fibras, por ejemplo provocando que la SP se exprese en fibras A. Esto implicaría que tanto las fibras A $\beta$  (que transmiten estímulos de baja intensidad) como las C (estímulos de alta intensidad) participarían en la aparición de hipersensibilidad nociceptiva. La sensibilidad aumentada se manifiesta principalmente como hipersensibilidad táctil progresiva, donde una estimulación mecánica de baja intensidad (tacto ligero) sobre la piel inflamada produce un aumento progresivo en la excitabilidad de las neuronas de la médula (Woolf y Costigan, 1999).

La sensibilización central no se limita a la ME, sino que aparecen también cambios en diversas zonas del cerebro, tales como el tálamo y la corteza somatosensorial. Estos cambios se han observado mediante el uso de biomarcadores o resonancia magnética, observando un aumento en la excitabilidad de algunos grupos neuronales y cambios en los patrones de procesamiento cerebral (Latremoliere y Woolf, 2009).

La participación de la glía en los procesos de sensibilización nociceptiva ha sido ampliamente investigada (Bradesi, 2010; Suter y cols., 2007). Tal como se ha comentado anteriormente, las células de la glía son las únicas células inmunocompetentes del sistema nervioso y fisiológicamente tienen la función de mantener la homeostasis, participando además (astrocitos, microglía) en la transmisión y modulación nociceptiva (Scholz y Woolf, 2007). En la ME, la inflamación periférica, induce la liberación de glutamato y otros transmisores excitatorios (SP, CGRP) que además de activar la neurona postsináptica e inducir la transmisión de la señal, provocan cambios fenotípicos en los astrocitos y la microglía que pasan del estado de “reposo” a “activo/reactivo”. La activación de la glía por el efecto de los neurotransmisores induce una entrada de  $Ca^{2+}$ , y la activación de cascadas intracelulares, que en última instancia sintetizan y liberan factores proinflamatorios como citoquinas (IL- $1\beta$ , TNF- $\alpha$ ), quimioquinas y otros neuromoduladores (ATP y NO). La comunicación neurona-glía es bidireccional, ya que algunas moléculas liberadas por la glía actúan sobre receptores neuronales, y viceversa. Se considera que estas interacciones recíprocas entre células gliales y neuronas contribuyen a la amplificación de las señales de dolor, incrementando la excitabilidad neuronal y la sensibilización central. La activación glial es por tanto parte de la respuesta proinflamatoria, que contribuye a la sensibilización central y la amplificación de las señales nociceptivas, en particular en estados de dolor crónico o patológico (Bradesi, 2010).

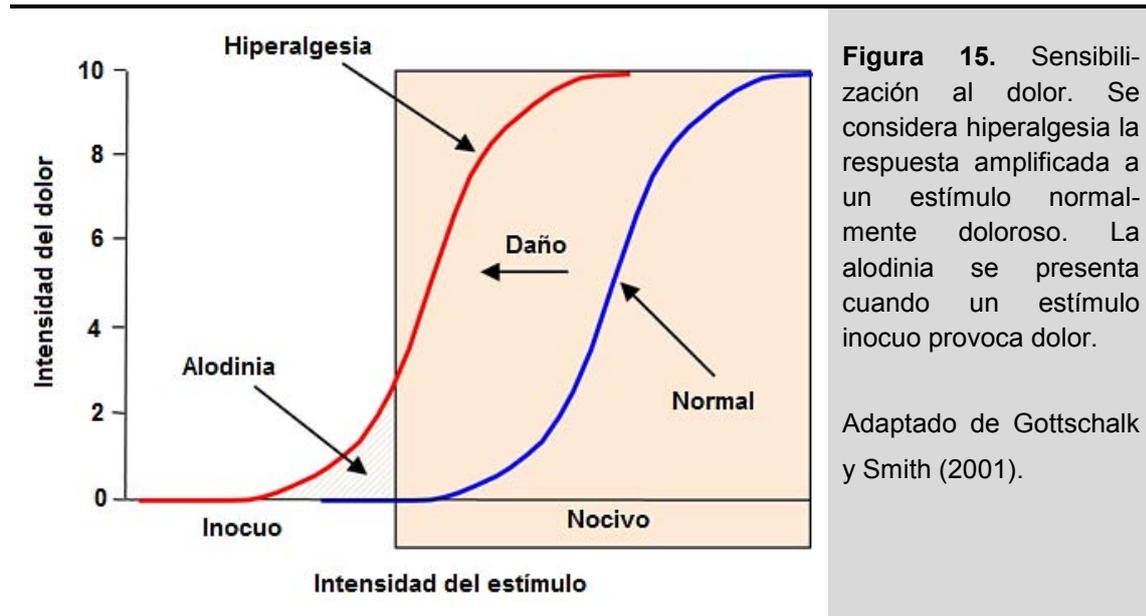
Por último mencionar que la glía activada durante los procesos patológicos puede presentar una actividad antiinflamatoria y neuroprotectora mediante la liberación de citoquinas antiinflamatorias y la disminución de la liberación de mediadores proinflamatorios (citoquinas, quimioquinas y NO), así como la activación de procesos que conducen al restablecimiento del estado celular inicial (Milligan y Watkins, 2009).

### **2.2.1. Manifestaciones clínicas de la sensibilización nociceptiva**

Tras una incisión quirúrgica se observa una reacción inflamatoria local acompañada de un dolor característico (localizado, intenso y persistente), distinto al inducido por otros tipos de lesión periférica. La lesión induce sensibilización nociceptiva se manifiesta

## I. Introducción

clínicamente como hiperalgesia y alodinia. Siguiendo la descripción de la IASP en su clasificación taxonómica (IASP, 2011), la hiperalgesia “es un aumento de la sensibilidad al dolor”, que implica una disminución del umbral nociceptivo y un aumento de la respuesta frente a un determinado estímulo. Puesto que en muchos casos, es difícil establecer si un determinado estímulo es capaz de activar los nociceptores, es útil disponer de un término genérico (hiperalgesia) para designar aquellos estados en que la sensibilidad al dolor está aumentada (**Figura 15**).

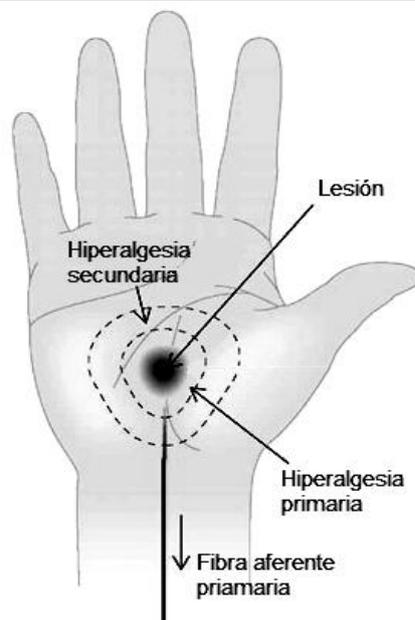


Se considera que existe alodinia cuando un estímulo inocuo (no-nociceptivo) induce dolor. Este término sólo debería utilizarse cuando se conoce que en una situación normal el estímulo no activa los nociceptores; un ejemplo es cuando el roce de la piel o una caricia, que son estímulo no-nociceptivos, se perciben como eventos dolorosos. Esta respuesta exagerada a la estimulación periférica (hiperalgesia/alodinia), esta mediada por fibras A $\delta$ , C y también A $\beta$  (Sandkühler, 2009).

Existen dos tipos de hiperalgesia: primaria y secundaria. La primaria se manifiesta como la respuesta exagerada a un estímulo aplicado en la zona contigua a la lesión, mientras que la secundaria aparece en áreas adyacentes al lugar donde se produce la lesión. (**Figura 16**). La hiperalgesia primaria y secundaria son consecuencia de la sensibilización periférica y central, respectivamente.

La hiperalgesia primaria, se debe principalmente a la sensibilización de las terminaciones nerviosas nociceptivas periféricas (sensibilización periférica), y por lo general desaparece al curarse la lesión. La hiperalgesia secundaria está en relación a cambios en el procesamiento de la información sensorial en el SNC (sensibilización central); se inicia

debido al aumento de excitabilidad de las fibras nerviosas nociceptivas y puede persistir una vez ha desaparecido la lesión inicial (Sandkühler, 2009).



**Figura 16.** Sensibilización al dolor por una lesión periférica. Adaptado de Galer y cols (2003).

Como ya hemos comentado la gran mayoría de pacientes intervenidos de PTR presentan osteoartritis en la articulación de la rodilla. Esta enfermedad se caracteriza por la inflamación de la articulación y el consecuente dolor. Este dolor se cronifica con el tiempo y se observan cambios en el procesamiento del dolor central, es decir sensibilización central nociceptiva (Lluch Girbés y cols., 2013). Al someter a los pacientes a una intervención de PTR, la lesión quirúrgica induce una reacción inflamatoria local acompañada de dolor y sensibilización nociceptiva manifestada por hiperalgesia y alodinia, que pueden agravar la sensibilización central nociceptiva previa provocada por el dolor crónico. De esta combinación de factores surge la dificultad de tratar el dolor agudo postoperatorio en los pacientes de PTR. A continuación exponemos los distintos tipos de dolor, sus características y cómo se relacionan entre sí.

### 3. Tipos de dolor

#### 3.1. Dolor postoperatorio agudo y crónico

Según su etiología el dolor se clasifica en nociceptivo-inflamatorio o neuropático (IASP, 2011); mientras que según su duración puede ser agudo o crónico (>3 meses de

## I. Introducción

duración). En el presente trabajo hemos investigado el dolor postoperatorio durante las primeras 24 horas del postoperatorio, en pacientes que sufrían en su mayor parte dolor crónico inflamatorio (86% de pacientes en nuestro estudio), que presenta además un componente neuropático.

Introduciremos inicialmente las principales características del dolor neuropático, para centrarnos después en el dolor agudo postoperatorio (DAP). El dolor neuropático se produce cuando existe una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial; es con frecuencia crónico e incapacitante. Es uno de los tipos de dolor más difíciles de tratar ya que los analgésicos habituales (opioides, AAs, AINEs) son generalmente ineficaces. En la actualidad los tratamientos farmacológicos utilizados para aliviar el dolor neuropático incluyen antidepresivos, antiepilépticos, anticonvulsivantes y lidocaína o capsaicina por vía tópica, aunque debido a la escasa eficacia de estos fármacos, se recomienda a los pacientes la utilización de terapias físicas, relajación, masajes, técnicas de neuroestimulación o acupuntura, entre otras (Finnerup y cols., 2010).

El dolor nociceptivo o inflamatorio constituye la respuesta normal del organismo a la lesión tisular de la piel, los músculos, las vísceras, las articulaciones, los tendones, los huesos, etc. Puede ser somático, que por lo general es localizado (musculoesquelético o cutáneo), o visceral, que es un tipo de dolor referido y difuso (órganos internos, músculo liso). El DAP es un dolor nociceptivo producido por la lesión quirúrgica (dolor incisional), que desencadena una reacción inflamatoria local y que puede tener un componente neuropático debido a que durante la cirugía, se lesionan fibras nerviosas periféricas. El aumento en la concentración de lactato y la disminución del pH en la piel y musculatura después de la incisión sugieren que el dolor postoperatorio podría tener un componente isquémico (Kim y cols., 2007). El dolor isquémico se produce principalmente por una disminución del pH tisular (acidez); en los pacientes postquirúrgicos la inflamación tisular y la inmovilidad favorecen la salida de líquido intersticial de los tejidos, se reduce el flujo sanguíneo y se acumula ácido láctico lo que disminuye el pH. Los receptores de acidez (ASCIC) detectan los cambios en los niveles de pH y provocan un aumento en la señalización nociceptiva.

El DAP induce sensibilización nociceptiva con hiperalgesia y alodinia. Se caracteriza por ser agudo y autolimitado en el tiempo (varios días), aunque puede convertirse en crónico aproximadamente en el 30% de la población (Breivik y cols., 2006; Kehlet y cols., 2006). La intensidad del DAP es variable, y está en relación al tipo de cirugía, la anestesia y las características del paciente. Para su tratamiento, se utilizan analgésicos sistémicos (opioides y no-opioides), así como técnicas de analgesia regional (con anestésicos

locales), combinados entre sí en la denominada analgesia multimodal (Parvizi y Bloomfield, 2013; Kehlet, 2009).

Existen diversos modelos humanos y animales de dolor postquirúrgico que han sido útiles para investigar los mecanismos implicados en el inicio y la persistencia (cronificación) del dolor postoperatorio; entre ellos destaca el de Brennan (2011) en rata, adaptado por nuestro laboratorio al ratón (Campillo y cols., 2011; Cabañero y cols., 2009a; Célérier y cols., 2006). Estos modelos han servido de base para investigar los diversos mecanismos fisiopatológicos que participan en la etiología dolor y la hiperalgesia que induce la lesión quirúrgica.

Algunos estudios indican que la hiperalgesia primaria en la región de la incisión podría estar relacionada con la conversión de los nociceptores A $\delta$ , a fibras mecánicamente sensibles después de la incisión (Pogatzki y cols., 2002). Además de este evento, existen múltiples mecanismos que se ha postulado podrían estar implicados en la sensibilización nociceptiva inducida por la lesión quirúrgica. Entre ellos, tiene especial relevancia el aumento en la expresión y actividad de los receptores del glutamato (principal transmisor excitatorio en el SNC) en la medula espinal y otras áreas del SNC. Como se ha mencionado anteriormente, tanto los receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA y kainato) como los metabotrópicos (mGluRs) participan en la transmisión nociceptiva y contribuyen a la sensibilización central y periférica inducida por la lesión inflamatoria.

El NMDA desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica y está implicado en los procesos de facilitación y sensibilización nociceptiva. En la práctica clínica, dosis subanestésicas de ketamina, un antagonista del receptor NMDA, bloquea el receptor NMDA, impidiendo (parcialmente) la sensibilización central inducida por la incisión; por este motivo se utiliza para prevenir la aparición de dolor crónico postquirúrgico, aunque su eficacia no está bien establecida (De Kock y Lavand'homme, 2007). Otros autores han observado que los antagonistas de los receptores AMPA inducen analgesia efectiva en modelos animales de dolor incisional, postulando que estos receptores participan en el mantenimiento del dolor incisional a corto plazo (Zahn y cols., 1998). Es probable que en el futuro, los antagonistas de los receptores AMPA puedan ser útiles para la prevención de la sensibilización nociceptiva en pacientes quirúrgicos, aunque de momento no disponemos de fármacos con este efecto para uso humano. Estudios preclínicos muestran también que los receptores mGlu se sobreexpresan en las neuronas nociceptivas del tracto espinotalámico (El-Kouhen y cols., 2006) y están implicados tanto en la sensibilización periférica como central. En la actualidad los antagonistas de los receptores mGlu están siendo activamente investigados como posibles dianas

## I. Introducción

terapéuticas en el tratamiento del dolor agudo y crónico (Chiechio y cols., 2004; Varney y Gereau, 2002).

El dolor agudo postoperatorio puede transformarse en crónico en un elevado número de pacientes (aproximadamente el 30%), sin que se conozcan de momento los factores que determina o influyen en su cronificación. Por lo general aparece 3-6 meses después de la cirugía y es probable que, además de la lesión inflamatoria inducida por la incisión, el daño nervioso que acompaña a toda cirugía tenga un papel relevante. En la clínica humana se han descrito diversos factores asociados a padecer dolor crónico postquirúrgico (DCPQ), que podrían estar relacionados con distintos eventos del proceso anestésico-quirúrgico en los periodos pre-, intra- y postoperatorio, así como con factores psicosociales y socio-ambientales relacionados con el paciente (Lavand'homme, 2011; Shipton, 2011).

### **3.2. Factores predictivos de la aparición de dolor agudo postoperatorio**

A lo largo de los años se han identificado una serie de factores o predictores asociados al DAP, que si se confirman, podrían mejorar los resultados del tratamiento analgésico postoperatorio (Sommer y cols., 2010). Por ello, en este Proyecto de Tesis hemos investigado qué factores influyen sobre el dolor postoperatorio (y el resto de efectos indeseados) en pacientes intervenidos de PTR. Estos predictores se pueden agrupar en cinco categorías: factores demográficos, psicológicos, presencia de dolor preoperatorio, factores quirúrgicos y otras causas como la predisposición genética (Ip y cols., 2009; Sommer y cols., 2010).

Entre los factores demográficos, se ha publicado que la edad correlaciona negativamente con la intensidad del DAP y con el consumo de analgésicos. Por lo general, cuando más jóvenes son los pacientes mayor es la intensidad del dolor postoperatorio que indican (Gerbershagen y cols., 2014; Kalkman y cols., 2003). Se ha postulado que con la edad, la transmisión nociceptiva periférica podría estar debilitada, hecho que se ha investigado en modelos preclínicos de dolor (Gagliese y Melzack, 2000). Otra hipótesis propone que con la edad la manera de afrontar el dolor, y las experiencias dolorosas previas, podrían disminuir la valoración de la intensidad del dolor por el paciente (Lachapelle y Hadjistavropoulos, 2005). En cuanto al género, las mujeres tienden también a indicar una mayor intensidad de DAP, aunque dependiendo del tipo de estudio y la metodología utilizada esta correlación no es muy evidente (Schnabel y cols., 2012; Gerbershagen y cols., 2014).

Existen numerosos trabajos que muestran que aquellos pacientes con una actitud o personalidad catastrofista sufren un DAP más intenso. Se ha observado que (Granot y Ferber, 2005) que este tipo de actitud se basa en tres elementos principales: la magnificación del evento (“*temo que me va a pasar algo muy malo*”), la meditación/reflexión (“*no puedo parar de pensar en el dolor*”) y la sensación de indefensión (“*no puedo hacer nada para reducir el dolor*”). Incluso se diseñó una escala para medir esta variable, la *Pain Catastrophizing Scale* (Sullivan y cols., 1995) que refleja el grado o nivel de catastrofismo del paciente.

Otro de los factores psicológicos más estudiados es la ansiedad, que correlaciona positivamente con el DAP intenso (Granot y Ferber, 2005; Ip y cols., 2009). Esta relación se conoce desde hace décadas (Taenzer y cols., 1986), aunque los mecanismos que intervienen no han podido ser establecidos de forma definitiva. Estudios con ratones muestran que en los estados de ansiedad, se liberan neurotransmisores en el SN (p.ej., adrenalina, oxitocina, endorfinas) que podrían alterar el equilibrio de los sistemas de modulación nociceptiva. Además de la ansiedad se ha propuesto que ciertos aspectos psicológicos como el estado de ánimo, el estado afectivo o la personalidad también podrían correlacionar directamente con la intensidad del DAP tras una PTR (Vissers y cols., 2012).

La obesidad también ha sido investigada como factor asociado al DAP. Este factor tiene especial relevancia en el presente estudio puesto que los pacientes intervenidos de PTR, con frecuencia presentan obesidad. El exceso de peso es un factor importante en el deterioro de la rodilla (Samson y cols., 2010) debido a un mayor desgaste mecánico de la articulación; existe además una relación directa entre la obesidad y la aparición de osteoartritis (Johnson y Hunter, 2014), el dolor crónico preoperatorio, y un aumento de la incidencia de complicaciones postquirúrgicas (infecciones, recambio/revisión de la prótesis por rotura o desgaste, etc.) (Kerkhoffs y cols., 2012; Vasarhelyi y MacDonald, 2012).

En cuanto a la influencia de la obesidad sobre la intensidad de DAP no hay evidencia definitiva sobre la misma. Es posible que las diferencias entre los distintos estudios pudieran estar en relación al tratamiento farmacológico utilizado en estos pacientes que conlleva ciertas dificultades. La obesidad puede alterar la farmacocinética de algunos fármacos, por lo que los pacientes obesos requieren una monitorización estricta en el postoperatorio cuando se utilizan opioides mayores como analgésicos. En el postoperatorio, estos pacientes presentan una mayor incidencia de complicaciones respiratorias que se agravan con la administración de opioides. Puesto que el DAP es

## I. Introducción

más difícil de tratar en pacientes obesos, es posible que éstos reciban una analgesia inadecuada o insuficiente y presenten una mayor intensidad de DAP (Lloret Linares y cols., 2009).

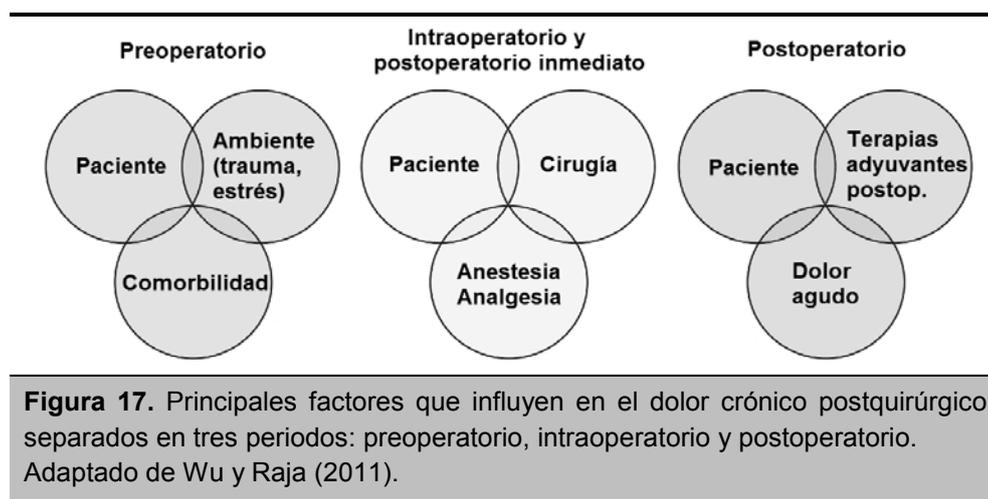
Otro factor predictivo para padecer DAP intenso es la presencia de dolor crónico preoperatorio (Kalkman y cols., 2003; Mamie y cols., 2004), que también ha sido observado en pacientes intervenidos de PTR (Ebrahimpour y cols., 2011; Gerbershagen y cols., 2009).

Múltiples autores han investigado los tipos de cirugía que podrían inducir una mayor intensidad de DAP. Algunos estudios muestran que la cirugía abdominal, ortopédica y torácica son las más dolorosas en el periodo postoperatorio (Ip y cols., 2009; Kalkman y cols., 2003). Además la cirugía para la extirpación de neoplasias o en general la cirugía mayor y de larga duración, también correlaciona positivamente con la intensidad del DAP (Ip y cols., 2009). Los autores sugieren que en presencia de un mayor número de tejidos dañados (p.ej., piel, músculos, órganos internos, peritoneo, estructuras nerviosas) aumente el número e intensidad de los estímulos nociceptivos. Sin embargo en la actualidad estudios observacionales que incluyen un elevado número de pacientes postquirúrgicos, están cuestionando estos hallazgos (ver la Discusión del presente trabajo).

Por último, mencionar que la predisposición genética podría ser un factor que influye sobre la intensidad del DAP (LaCroix-Fralish y Mogil, 2009; Lötsch y Geisslinger, 2010). Este es un campo de investigación novedoso que hasta el momento, ha permitido caracterizar algunos genes candidatos que podrían ser relevantes en la aparición de dolor intenso en el periodo postoperatorio. Un gen objeto de estudio es el OPRM1, ya que una mutación en este gen puede estar asociada a la reducción en la expresión y señalización de los receptores ROM y por tanto en la modulación endógena de la nocicepción (Walter y cols., 2013; Walter y Lötsch, 2009). También tiene relevancia en relación al efecto analgésico de los opioides, que constituyen el *gold standard* en el tratamiento del DAP moderado-intenso. Este y otros genes como el CYP2D6 (que transforma la codeína en morfina), (Zhou, 2009) podrían tener relevancia para poder establecer en un futuro tratamientos analgésicos individualizados en el tratamiento del DAP; sin embargo, todavía estamos lejos de que las terapias personalizadas basadas en el genotipo sean una realidad en la práctica clínica. Existen muchas incógnitas sobre la influencia de los genes y sus mutaciones en el dolor agudo y crónico.

### 3.3. Factores predictivos del dolor crónico postquirúrgico

Se estima que el dolor crónico postquirúrgico (DCPQ) afecta entre el 20-50% de los pacientes (Breivik y cols., 2006; Kehlet y cols., 2006) y en la actualidad se han identificado diversos predictores que podrían influir sobre su aparición; curiosamente, estos factores son similares a los observados para la aparición de DAP (**Figura 17**). En el preoperatorio destacan las características demográficas del paciente (p. ej., edad, género, obesidad), las comorbilidades y factores psicológicos (el estado depresivo, estrés, vulnerabilidad psicológica, incapacidad funcional) (Wu y Raja, 2011; Ip y cols., 2009). La ansiedad, el catastrofismo (Theunissen y cols., 2012) y el dolor crónico preoperatorio (Gerbershagen y cols., 2009), serían buenos predictores de la aparición de DCPQ. También el tipo de cirugía y las técnicas anestésicas y analgésicas utilizadas podría tener un valor predictivo, siendo uno de los factores más importantes la intensidad de DAP (Lavand'homme, 2011).



Aunque nuestro estudio no incluye la evaluación del DCPQ, pensamos que es importante mencionar que existen diversos estudios sobre la aparición de DCPQ tras una artroplastia de rodilla. Un estudio publicado recientemente indica que hasta un 53% de pacientes sufrieron dolor crónico un año después de una intervención de PTR (Liu y cols., 2012). En un estudio retrospectivo (Singh y cols., 2008) se investigó la presencia de DCPQ en pacientes intervenidos de PTR evaluando el dolor a los 2 y 5 años posteriores a la intervención. Los autores muestran que aproximadamente el 8% de pacientes indicaron sufrir dolor moderado-intenso a los 2 años, y un 7% a los 5 años, y que las mujeres, los pacientes menores de 60 años y los pacientes con dolor preoperatorio fueron los más propensos a sufrir DCPQ.

### **3.4. Prevalencia del dolor agudo postoperatorio**

Aún a pesar de las múltiples modalidades de tratamiento disponibles, los datos recientes muestran que el tratamiento del DAP sigue siendo inadecuado e insuficiente (Wu y Raja, 2011). Algunos autores muestran que después de la cirugía, hasta el 80% de los pacientes adultos indican dolor, siendo en su mayor parte moderado-intenso (Apfelbaum y cols., 2003). Además de causar sufrimiento innecesario al paciente, el dolor si no se alivia, tiene consecuencias fisiológicas y psicológicas adversas a corto y largo plazo.

Las causas de la elevada prevalencia del DAP no se conocen con exactitud. En muchos casos el tratamiento inadecuado del dolor se debe a la aplicación incorrecta de la información sobre los tratamientos analgésicos disponibles. Otras causas que se han considerado relevantes son la falta de evaluación y documentación del dolor como la quinta constante vital, la ausencia de protocolos específicos para el DAP, las deficiencias en los programas educativos sobre tratamiento del dolor para el personal sanitario, la infrautilización de técnicas analgésicas eficaces, o incluso el no cumplimiento de las guías disponibles (Zaslansky y cols., 2009).

La cirugía de PTR induce dolor postoperatorio y se estima que aproximadamente el 50% de pacientes sufren dolor moderado-severo después de la cirugía (Chan y cols., 2013), aún a pesar de los protocolos analgésicos utilizados. Existe cierta controversia sobre qué técnicas (bloqueos nerviosos, infiltración con anestésicos locales, etc.) y tratamientos farmacológicos son más eficaces (Xu y cols., 2014; Johnson y cols., 2013), y hasta el momento ha sido imposible establecer un tratamiento óptimo. Uno de los objetivos del presente Proyecto de Tesis, es investigar la eficacia de los tratamientos actuales después de una intervención de PTR y proponer nuevos protocolos para mejorar los resultados postoperatorios.

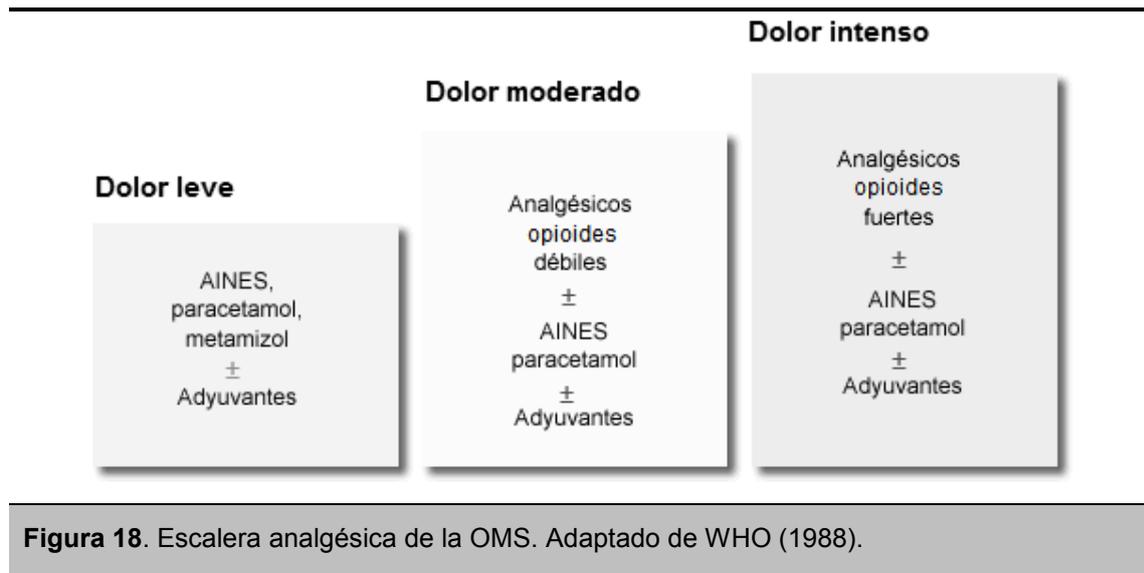
### **4. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio: Analgesia multimodal**

Los fármacos analgésicos utilizados para el tratamiento del dolor se pueden agrupar en dos grandes familias: analgésicos opioides y no-opioides. También se utilizan los llamados fármacos adyuvantes, que aunque en su mayoría no son analgésicos, favorecen o incrementan la analgesia. En el tratamiento del dolor de intensidad moderada o intensa la administración de un solo analgésico es con frecuencia insuficiente para controlar el dolor, por lo que se utilizan asociaciones o combinaciones de fármacos en lo

que se denomina analgesia multimodal o balanceada (Buvanendran y Kroin, 2009; Kehlet, 2009).

La analgesia multimodal consiste en la administración simultánea de dos o más fármacos (o modalidades terapéuticas) que inducen analgesia por mecanismos diferentes. Con frecuencia cuando los fármacos se combinan en una proporción 1:1 en base a su potencia el efecto analgésico es sinérgico o aditivo (Montes y cols., 2000), aunque puede aparecer antagonismo en caso de administrar fármacos con actividad de agonista parcial junto con agonistas puros. Mediante la analgesia multimodal es posible disminuir las dosis individuales de cada analgésico en la combinación, y como consecuencia disminuyen los EI. En el tratamiento del DAP los protocolos de analgesia multimodal incluyen por lo general un analgésico-antitérmico (AA) y un antiinflamatorio no-esteroides (AINE); además si el dolor es intenso se asocia un opioide o analgesia regional (Buvanendran y Kroin, 2009). Al protocolo también se pueden añadir adyuvantes como la ketamina, en casos de DAP de difícil tratamiento.

Las asociaciones de fármacos analgésicos fueron planteadas por la OMS para el tratamiento del dolor en pacientes de cáncer (WHO, 1988), introduciendo la “Escalera de dolor” o “Escalera analgésica de la OMS” (**Figura 18**) que se basa en la administración simultánea de distintos analgésicos según la intensidad del dolor que sufre el paciente. En el primer escalón (dolor leve) se recomiendan los analgésicos no-opioides con o sin fármacos adyuvantes. Si el dolor persiste o aumenta (dolor moderado) se recomienda el uso de opioides débiles que se añaden a los analgésicos no-opioides y/o adyuvantes. Por último, si el dolor llega a ser intenso está indicada la administración de opioides fuertes junto a los analgésicos no-opioides y/o adyuvantes. Algunos autores han planteado añadir un cuarto escalón en el cual además de fármacos analgésicos se proponen utilizar tratamientos analgésicos invasivos como bloqueos nerviosos o sistemas implantables de administración de analgésicos por vía intratecal (Eisenberg y cols., 2005).



A continuación se describen brevemente las familias de analgésicos más importantes utilizadas en el tratamiento del DAP en las PTR.

#### 4.1. Analgésicos opioides

Los efectos analgésicos del opio (*Papaver somniferum* o adormidera) se conocen desde la antigüedad, aunque no fue hasta 1806 que el farmacéutico alemán FW Sertürner aisló un alcaloide que denominó morfina. La morfina se considera el prototipo de los fármacos opioides ya que es el más utilizado y mejor estudiado. Resumiremos a continuación las características más importantes de los opioides, puesto que son los principales analgésicos utilizados en el tratamiento del dolor postoperatorio, individualmente o durante la analgesia multimodal.

Los términos “opiáceo” y “opioide” no deben confundirse, ya que el primero se refiere a las sustancias extraídas del opio, y por extensión, también se denominan así los productos derivados de la morfina. El término “opioide” incluye cualquier sustancia, endógena o exógena, que tiene afinidad por los receptores opioides.

La mayor parte de los analgésicos opioides utilizados en la clínica humana, ejercen sus efectos farmacológicos uniéndose a los ROM, que están ampliamente distribuidos en el organismo (neuronal y extra-neuronal). En relación a su amplia distribución, los efectos farmacológicos de los analgésicos opioides son múltiples y simultáneos. Así, disminuyen el componente sensorial y la respuesta afectiva al dolor, pero también inducen múltiples efectos indeseados (p.ej., somnolencia, sedación, náusea y vómito,

prurito, estreñimiento, retención urinaria, aumento del tono de los esfínteres, depresión respiratoria, entre otros). Tanto la analgesia como los E<sub>1</sub> son dosis-dependientes.

Cuando un agonista opioide se une a su receptor, se activan vías de señalización intracelular que tienen como consecuencia la disminución de la transmisión de impulsos dolorosos, produciéndose por tanto analgesia (ver Apartado 2.1.4.3 de la Introducción). La activación del ROM por un agonista (morfina por ejemplo) induce cambios intracelulares (mediados por las proteínas G) que conducen a la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato, SP, etc.) así como a una hiperpolarización de la membrana neuronal que disminuye la probabilidad de generar nuevos potenciales de acción (Yaksh y Wallace, 2011).

La administración continuada de opioides produce cambios moleculares y de expresión génica que son los responsables de los fenómenos de tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia (Savage y cols., 2008). La tolerancia se manifiesta por una disminución en la intensidad de la respuesta, y/o por la reducción en la duración de la acción, lo que obliga a aumentar la dosis o a reducir los intervalos de administración. En general, se desarrolla con relativa rapidez para los efectos depresores de los opioides (p. ej., analgesia, depresión respiratoria, sedación e hipotensión) y mucho menos, para la miosis y la inhibición del tránsito gastrointestinal. La administración repetida de opioides puede inducir dependencia (o adicción), que consiste en una falta de control frente a su uso, un consumo compulsivo, una conducta de búsqueda de la droga y la presencia de problemas médicos y sociales. Se trata de una dependencia psicológica y también física. La dependencia física aparece porque el organismo se vuelve dependiente de estas sustancias para conseguir su homeostasis interna, y al interrumpir bruscamente su administración aparece un síndrome de abstinencia. Los principales síntomas de abstinencia opioide son náuseas, vómitos, diarrea, pupilas dilatadas, dolor abdominal, insomnio, ansiedad extrema, depresión, dolor en las articulaciones, dolor de espalda, y en pacientes adictos (con dependencia psicológica) una intensa ansia para conseguir el opioide (Yaksh y Wallace, 2011). En nuestro entorno, la prevalencia de abuso o adicción psicológica en pacientes que reciben opioides crónicos para controlar el dolor es alrededor del 5%, aunque algunos autores la sitúan entre el 1-30% (Kahan y cols., 2006).

Los opioides son los analgésicos más eficaces para controlar el dolor nociceptivo de intensidad moderada-severa, mientras que su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático o mixto es limitada. Poseen además otras aplicaciones clínicas, utilizándose como antitusígenos (p. ej., codeína), antidiarreicos (p. ej., loperamida) y para mejorar la

## I. Introducción

disnea ( morfina). Además la metadona, y en menor medida la buprenorfina, se utilizan para tratar la dependencia psicológica o adicción a otros opioides (O'Brien, 2011).

Los opioides se administran de manera aguda en el tratamiento del dolor postoperatorio, en el tratamiento del dolor en urgencias, durante manipulaciones ortopédicas, en el infarto de miocardio, etc. Cuando el dolor es intenso y persistente con frecuencia se precisa la administración crónica de opioides, tal como ocurre en el tratamiento del dolor del cáncer. Su eficacia en el tratamiento de dolor crónico no-oncológico es controvertida (Chou y cols., 2009).

Puesto que la analgesia opioide es dosis-dependiente y la respuesta a los agonistas no alcanza un techo terapéutico, la presencia de EI constituye el factor limitante para aumentar las dosis. En la actualidad, los opioides se utilizan con frecuencia asociados a otros analgésicos para mantener un nivel adecuado de analgesia y a la vez disminuir los EI (analgesia multimodal). El EI más importante es la depresión respiratoria, cuya frecuencia es inferior al 1%; su aparición es poco habitual en presencia de dolor y con frecuencia va precedida de somnolencia (Yaksh y Wallace, 2011). La sedación y somnolencia son EI frecuentes en el periodo postoperatorio, aunque tras la administración crónica de opioides, estos efectos desaparecen a los 5-7 días, debido a que se produce tolerancia. La intensidad de los EI depende de las dosis administradas y de la susceptibilidad individual; se requiere especial precaución en niños, ancianos y pacientes que toman otros fármacos depresores del SNC.

Las náuseas y vómitos son los EI más frecuentes en el periodo postoperatorio (30-50%); aparecen en relación a la estimulación de los quimiorreceptores del área postrema del cerebro y se pueden prevenir/tratar con antieméticos (p. ej., metoclopramida, ondansetron). En el tracto gastrointestinal, los opioides inhiben la motilidad y la secreción de fluidos, por lo que provocan estreñimiento, e incluso íleo, sin que aparezca tolerancia a este efecto (Whittle y cols., 2011).

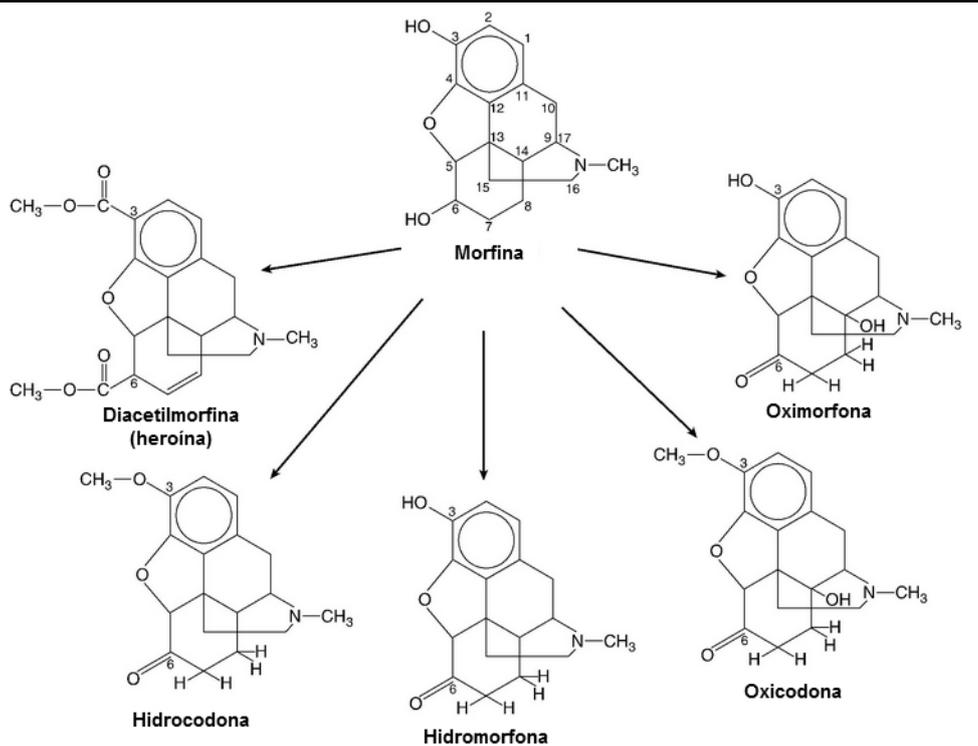
El prurito por lo general está asociado a la liberación de histamina. Se observa principalmente con la meperidina, la morfina y también con el fentanilo. Otros EI menos frecuentes son cefaleas, diaforesis, miosis, retención urinaria, alteraciones hormonales (p. ej., disminución de la libido, amenorrea), hipertonía muscular, sequedad de boca y estados de euforia con alucinaciones (O'Donnell y Shelton, 2011).

Otro EI es la llamada hiperalgesia inducida por opioides (HIO), que aparece en algunos pacientes que experimentan dolor como resultado de la administración de opioides. La HIO se considera un efecto paradójico puesto que aparece simultáneamente al efecto

analgésico. Puede presentarse con la administración de cualquier opioide, después de una administración aguda o crónica, es dosis-dependiente y es de mayor intensidad cuando se utilizan opioides de corta duración como el remifentanilo (Fletcher y Martínez, 2014; Chu y cols., 2008). Este efecto está bien documentado, y en el mismo podrían participar diversos mecanismos: i) activación de las vías glutaminérgicas centrales, principalmente vía el receptor NMDA; ii) aumento de la facilitación espinal descendente mediada a través de cambios en la actividad de las células ON- y OFF- en la médula rostro-ventral (RVM); iii) aumento de la concentración de dinorfina a nivel espinal (supra-espinal, RVM), que favorece la liberación de CGRP, favoreciendo la excitación neuronal. Estos y otros posibles mecanismos están siendo investigados en diversos laboratorios incluyendo el nuestro (Lee y Yeomans, 2014; Angst y Clark, 2006).

En cuanto a su utilización clínica, los opioides pueden ser administrados por todas las vías: sistémica (oral, intravenosa, transcutánea, transmucosa, subcutánea, intramuscular), espinal (intratecal o epidural) o periférica (intra-articular). Disponemos de muchos opioides para ser utilizados en la clínica humana y su clasificación es relativamente compleja. Se pueden agrupar según su origen (naturales, semisintéticos o sintéticos), según su eficacia analgésica (fuertes o mayores y débiles o menores), o bien de acuerdo a su afinidad y eficacia por los RO (agonistas, antagonistas, agonista-antagonistas, agonistas inversos).

Según su origen los opioides se clasifican en naturales (alcaloides), semisintéticos, sintéticos y POE. Los opioides naturales son alcaloides contenidos en la planta del opio, los principales son morfina y codeína. Existen unos 25 alcaloides en la planta del opio, aunque la mayoría tienen un valor terapéutico limitado o desconocido. Los opioides semisintéticos se obtienen a partir de la modificación química de opioides naturales o ésteres de morfina (p. ej., hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, heroína, nalbufina, etc.). La **Figura 19** muestra la estructura química de estas sustancias comparadas con la morfina. Los opioides sintéticos son moléculas nuevas sintetizadas en el laboratorio. Los más conocidos son: tramadol, meperidina (o petidina), metadona, tilidina, fentanilo (y sus derivados), piritramida, entre otros.



**Figura 19.** Opioides semisintéticos derivados de la morfina.  
Adaptado de Waldman (2011).

Por último, mencionar que los péptidos POE son sintetizados por el organismo de los mamíferos y han sido descritos en el Apartado 2.1.4.3 de la presente Introducción. Carecen de momento de actividad terapéutica debido a su naturaleza peptídica y su rápida inactivación en contacto con los tejidos vivos.

Todos los fármacos analgésicos opioides utilizados en el tratamiento del dolor actúan uniéndose a los ROM para producir analgesia.

Según la interacción de los fármacos opioides con los RO se clasifican en agonistas, antagonistas, agonistas-antagonistas y agonistas inversos de los RO (ROM, ROD y/o ROK). Los agonistas puros presentan elevada eficacia. Pertenecen a este grupo la morfina, la heroína, la meperidina, la metadona, el fentanilo y sus derivados. Los agonistas parciales como la buprenorfina, actúan sobre los RO con una menor eficacia y muestran un techo analgésico que limita su uso; sin embargo sus efectos indeseables (depresión respiratoria, dependencia) son también menos intensos. Son antagonistas puros aquellos opioides que poseen afinidad por los receptores pero no presentan eficacia; impiden por tanto la acción de los agonistas y carecen de efecto analgésico; entre ellos los más utilizados son la naloxona y la naltrexona. Los agonista-antagonistas actúan como agonistas en un receptor y como agonistas parciales o incluso antagonistas en otro. Cuando se administran junto a un agonista puro o bien a pacientes que han sido

tratados con agonistas, pueden antagonizar los efectos e inducir un síndrome de abstinencia. Son ejemplos de agonistas-antagonistas la buprenorfina, que actúa como un agonista parcial del ROM, antagonista del ROK y del ROD, o la nalbufina que es agonista del ROK y antagonista del ROM. Un cuarto tipo de interacción la observamos con los agonistas inversos. Son sustancias sin utilidad terapéutica que se unen al mismo receptor que un agonista, pero inducen una respuesta farmacológica opuesta (Al-Hasani y Bruchas, 2011).

Otra forma habitual de clasificar estos fármacos es como opioides débiles (o menores) y opioides fuertes (o mayores). Dentro del grupo de opioides débiles encontramos la codeína (o metilmorfina). Es un alcaloide que se encuentra de forma natural en el opio, y es un agonista débil de los ROM. Su eficacia analgésica es entre diez y doce veces menor que la de la morfina, por lo que está indicada en el tratamiento del dolor leve. Es un antitusígeno eficaz e induce estreñimiento y somnolencia (Yaksh y Wallace, 2011). Otro opioide débil muy utilizado en la práctica clínica es el tramadol. Es un análogo sintético de la codeína pero con una eficacia analgésica mayor. Es un agonista puro no selectivo, pero tiene mayor afinidad por los ROM. Inhibe además la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina en la médula espinal, favoreciendo la modulación inhibitoria endógena del dolor. Está indicado en el tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada. Los efectos indeseables gastrointestinales, cardiovasculares y respiratorios (depresión respiratoria), son menores que los de otros opioides (Drewes y cols., 2013). Existen también otros opioides débiles menos utilizados en la práctica clínica como son: hidrocodona (derivado de la codeína), dihidrocodeína y buprenorfina.

Dentro de los opioides fuertes destaca la morfina. Es el opioide de referencia con el que se comparan los demás opioides. Es un agonista de los ROM, y en menor medida de los ROD y ROK. Se absorbe por todas las vías, aunque la vía endovenosa, la oral y la subcutánea, son las que se utilizan con mayor frecuencia (Yaksh y Wallace, 2011). La oxicodona es otro opioide fuerte que además de unirse al ROM es agonista del ROK; posee una potencia analgésica dos veces superior a la morfina. Se utiliza por vía endovenosa o por vía oral. En este grupo destaca el fentanilo, ya que a partir de su estructura se han sintetizado diversos derivados como el alfentanilo, remifentanilo, sufentanilo, carfentanilo, entre otros. Es un agonista puro de los ROM, entre 80 y 100 veces más potente que la morfina. Utilizado en analgesia y también como anestésico durante la anestesia balanceada o endovenosa total (TIVA). Debido a que es muy liposoluble, existen distintas formulaciones para su administración: intravenosa, epidural, intradural, transmucosa o transdérmica (parches) (Yaksh y Wallace, 2011). A Existen

## I. Introducción

otros analgésicos opioides mayores que se utilizan en menor medida, como la metadona y la diamorfina.

### **4.2. Analgésicos no-opioides**

Constituyen uno de los grupos farmacológicos con más principios activos en el mercado. En este grupo se incluyen dos familias de fármacos analgésicos bien diferenciadas: los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los analgésicos-antitérmicos (AA (Grosser y cols., 2011).

Los analgésicos no-opioides presentan un techo analgésico, por lo que se utilizan en el tratamiento del dolor leve-moderado. Son útiles en el tratamiento del dolor agudo y crónico de distinta etiología como dolor articular, muscular, dental y algunas cefaleas. Se utilizan frecuentemente (individualmente o asociados) en el tratamiento del dolor postoperatorio, postraumático y cólicos nefríticos.

#### **4.2.1. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos**

Son un grupo heterogéneo de compuestos, en ocasiones no relacionados químicamente, pero que comparten acciones terapéuticas y EI. Los AINEs se caracterizan por presentar actividad analgésica, antiinflamatoria y antitérmica. Son muy efectivos asociados a otros fármacos en el tratamiento del DAP durante la analgesia multimodal (Derry y cols., 2013). Cuando se asocian a otros analgésicos (AAs, opioides), interaccionan de forma sinérgica para la analgesia (Miranda y cols., 2006) y también para los EI (Montes y cols., 2000), aunque su utilización en el tratamiento del DAP permite reducir las dosis de opioides administradas para obtener analgesia efectiva. Los AINEs son poco eficaces en el tratamiento del dolor visceral (Sikandar y Dickenson, 2012) y por sí solos carecen de efecto en el dolor neuropático (Cohen y Mao, 2014). Los AINEs son también antitérmicos (o antipiréticos), efecto producido principalmente por la inhibición de la síntesis de PGE2 a nivel del hipotálamo, donde se encuentran los centros que regulan la temperatura corporal.

El mecanismo de acción común de los AINEs es la inhibición de las ciclooxigenasas (COX), enzimas que participan en la síntesis de eicosanoides tales como prostaglandinas (PGs) y tromboxanos. Estos eicosanoides (principalmente prostaglandina E2 o PGE2) y prostaciclina (PGI2) participan en los mecanismos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por tanto la inhibición de su síntesis constituye la base de la utilización terapéutica de los

AINES. La PGE<sub>2</sub> y la PGI<sub>2</sub> aumentan el flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular y la infiltración leucocitaria a partir de la activación de sus receptores respectivos. El reclutamiento de células inflamatorias en el lugar de la herida y la secreción de citoquinas y factores de crecimiento, induce la síntesis proteica que media y promueve la inflamación (Grosser y cols., 2011). Sin embargo, las prostaglandinas también participan en múltiples procesos fisiológicos, por lo que su inhibición es responsable de diversos EI (Munir y cols., 2007).

Se han identificado dos isoformas de la enzima COX, la COX-1 que es predominantemente constitutiva, y la COX-2, inducible. Algunos autores proponen la existencia de la COX-3, aunque no se ha encontrado el gen que la codifica, por lo que se piensa que podría tratarse de una variante de la COX-1 o -2 (Davies y cols., 2004). Cada AINE es más o menos selectivo en la inhibición de un tipo de COX, lo que les confiere diferentes usos clínicos y EI.

La COX-1 se encuentra en la mayor parte de tejidos del organismo, predominantemente en las plaquetas, el tracto gastrointestinal (GI) y los riñones. La COX-2 se encuentra también en los riñones y en el SNC, y se induce en los tejidos periféricos por estímulos nocivos que causan dolor e inflamación. Ambas isoformas se expresan en condiciones fisiológicas, pero durante procesos inflamatorios la expresión de la COX-2 aumenta hasta 20 veces, mientras la expresión de la COX-1 lo hace en menor grado. Muchos mediadores inflamatorios (p. ej., interferón  $\gamma$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina 1, factores de crecimiento) inducen la expresión de COX-2 en diversas células (monocitos, macrófagos, células endoteliales, etc.) y tejidos (sistema nervioso central, estómago, riñón, pulmón y tejidos afectados por procesos neoplásicos) (Harirforoosh y cols., 2013; Kulkarni y cols., 2000). La **Tabla 2** recoge las principales características de las COX-1 y -2.

**Tabla 2. Diferencias entre las isoenzimas COX-1 y COX-2.**

	<b>COX-1</b>	<b>COX-2</b>
<b>Fisiología</b>	Constitutiva. Produce PGs que regulan la actividad normal del riñón, el estómago y la homeostasis vascular.	Inducida durante la inflamación. Produce PGs involucradas en la inflamación.
<b>Localización</b>	Mayoría de tejidos: plaquetas, células endoteliales, estómago, riñón, musculatura lisa.	En el SNC. Retículo endoplásmico y membrana nuclear.
<b>Estructura</b>	599 aá, peso molecular 73.000 Da. Cadena característica de 17 aá cerca del extremo N-terminal.	604 aá, peso molecular 74.000 Da. Cadena característica de 18 aá cerca del extremo C-terminal.
<b>Expresión</b>	Gen en cromosoma 9. La región promotora del gen es poco inducible. No inhibido por glucocorticoides.	Gen en cromosoma 10. Puede ser sobreexpresado por citoquinas proinflamatorias. Inhibido por glucocorticoides.
<b>Lugar de activación</b>	Pequeño. Los sustratos solo pueden ser ácidos carboxílicos C <sub>30</sub> .	Grande. Los sustratos pueden ser ácidos carboxílicos C <sub>30</sub> o C <sub>18</sub> .
<b>Durante la inflamación</b>	Fuente principal de PGs en la fase aguda de la inflamación.	Fuente principal de PGs en la fase crónica de la inflamación.
<b>Principales El al ser inhibidas</b>	Erosión/perforación de la mucosa GI Insuficiencia renal. Acción antiagregante plaquetaria (Aspirina).	Riesgo de infarto de miocardio. Accidentes cerebrovasculares. Hipertensión.

PGs = prostaglandinas; aá = aminoácidos; Da = Daltons; El = efectos indeseados; C<sub>30</sub>= ácido melísico y C<sub>18</sub>= ácido esteárico. Adaptado de Kulkarni y cols. (2000).

Se considera que la COX-2 es la principal fuente de eicosanoides pro-inflamatorios, aunque la COX-1 también contribuye (McAdam y cols., 2000). Los derivados de la COX-1 tienen un papel dominante en la fase aguda de la respuesta inflamatoria, mientras que la COX-2 aparece a las pocas horas.

La acción analgésica de los AINEs se produce tanto a nivel central como periférico y está estrechamente relacionada con su efecto antiinflamatorio. Como hemos comentado en el Apartado 2.2. de la presente Introducción, durante la inflamación los distintos mediadores (p. ej., histamina, bradisinina) presentes en el medio extracelular incrementan la sensibilidad de los nociceptores y aumenta la percepción dolorosa; tanto la PGE2 como PGI2 reducen el umbral de estimulación de los nociceptores (sensibilización periférica) al modificar los canales iónicos de membrana. Los AINEs impiden la síntesis de prostaglandinas disminuyendo por tanto la inflamación y el dolor. Poseen también efectos centrales, ya que tanto la COX-1 como COX-2 se expresan en el SNC (médula espinal y cerebro) en condiciones fisiológicas, sintetizando y liberando PGs en respuesta a

estímulos dolorosos. Este aumento de prostaglandinas contribuye a la sensibilización central e incrementa la excitabilidad del ADME. La administración de AINEs previene la sensibilización periférica, aunque su papel sobre la sensibilización central no ha podido ser demostrado de forma definitiva (Gudin, 2004).

Además de las principales propiedades terapéuticas de los AINEs (analgésica, antiinflamatoria y antitérmica), estos fármacos inducen EI, sobre la agregación plaquetaria, la función renal, la barrera protectora gastrointestinal y la homeostasis vascular.

La acción antiagregante plaquetaria de los AINEs es un proceso mediado por la inhibición de la COX-1, por tanto no lo presentan todos los AINEs. En este sentido, destaca el ácido acetilsalicílico que inhibe las ciclooxigenasa de forma irreversible. Las plaquetas al ser anucleadas tienen limitada la síntesis de nuevas proteínas, por tanto un vez acetilada la COX permanece inhibida durante toda la vida de la plaqueta (8-10 días). La inhibición evita la producción de tromboxanos (TXA<sub>2</sub>), e interfiere con los mecanismos de agregación plaquetaria. Este efecto se utiliza en terapéutica en la prevención de accidentes tromboembólicos (dosis bajas de AINE), o puede considerarse un EI al facilitar la aparición de hemorragias gastrointestinales (Grosser y cols., 2011).

A nivel renal las PGs producidas por las COX ejercen varias funciones, regulan el flujo sanguíneo normal del riñón y distribuyen la sangre desde la corteza renal a las nefronas en la región intramedular. Además contribuyen a mantener la tasa de filtración glomerular y median los efectos diuréticos y natriuréticos. La inhibición de la COX-1 disminuye la concentración de PGs en este órgano y genera vasoconstricción, disminución del flujo sanguíneo y de la filtración glomerular. Al inhibir la COX-2 se observa una disminución el flujo sanguíneo glomerular y un incremento de la retención de sodio y agua. El consumo prolongado de AINEs puede inducir toxicidad renal, y en casos extremos provocar insuficiencia renal. En pacientes con una función renal normal el efecto de la administración aguda de AINEs es prácticamente insignificante, sin embargo, en situaciones patológicas (p.ej., enfermedad crónica del riñón, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, hipovolemia) la formación de PGs es esencial para asegurar un flujo sanguíneo renal y una filtración glomerular adecuados. La toxicidad renal crónica o nefropatía analgésica se caracteriza por una disminución de la perfusión renal, provocada por la a inhibición de las PGs, lo que culmina en vasoconstricción renal aguda e isquemia medular y, bajo ciertas condiciones, insuficiencia renal crónica. El fallo renal es por lo general lento y progresivo, y en casos extremos puede evolucionar hacia la insuficiencia

## I. Introducción

renal terminal. La interrupción del tratamiento con AINEs reestablece la función renal (Feria, 2008).

Las PGs, especialmente PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>, son esenciales para mantener y proteger la mucosa gástrica frente a los efectos erosivos de pH ácidos del estómago, ya que inhiben la secreción de ácido, aumentan el flujo sanguíneo local y la secreción del moco protector. La inhibición de la COX-1 por AINEs provoca un descenso de PGs lo que puede producir lesiones gastrointestinales graves. La COX-2 también produce PGs, pero no están ligadas a la función protectora del estómago, por ello, los inhibidores selectivos (o preferentes) de la COX-2 carecen de toxicidad a nivel gastrointestinal (Deeks y cols., 2002). Así, los EIE más habituales de los AINEs son a nivel gastrointestinal (Rostom y cols., 2009), y aparecen entre el 15-30% de pacientes tras su administración crónica (Munir y cols., 2007). Pueden inducir erosiones y úlceras en la mucosa gástrica y duodenal, llegando a provocar hemorragias y perforaciones. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves (hemorragia o perforación), es tres veces superior en personas que consumen AINEs (Lanas y Sopeña, 2009); el riesgo es mayor durante los tres primeros meses de tratamiento y aumenta en pacientes de edad superior a los 60 años, con antecedentes de problemas gastrointestinales, o cuando se están administrando simultáneamente corticoides.

Otros EIE importantes están relacionados con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, derivados de la hipertensión arterial que inducen los AINEs. Varios estudios (Kearney y cols., 2006; Solomon y cols., 2006) muestran que el uso de inhibidores de la COX-2, y en menor medida de AINEs tradicionales, aumentan considerablemente el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, infarto cerebral y trombosis. Dado que la PGI<sub>2</sub> sintetizada por la COX-2 participa en la regulación de la presión arterial, la inhibición de esta incrementa la presión arterial (Qi y cols., 2002). Además, como ya hemos comentado, al reducir la formación de PGI<sub>2</sub> se evita la producción de tromboxanos (TXA<sub>2</sub>) y por tanto aumenta el riesgo de trombosis (Catella-Lawson y cols., 1999).

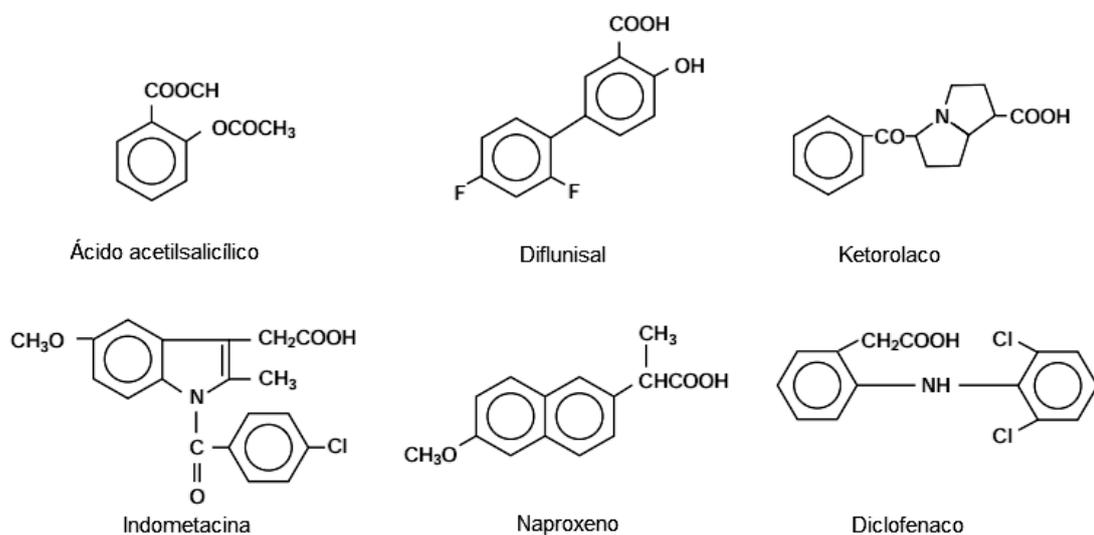
Los AINEs, pueden inducir reacciones alérgicas (hipersensibilidad), y pseudoalérgicas que se manifiestan por rinitis, urticaria, asma, edema laríngeo, broncoconstricción, hipotensión y shock. Este tipo de reacciones pueden ocurrir hasta en el 25% de pacientes con asma, pólipos nasales o urticaria crónica (Munir y cols., 2007).

En cuanto a la clasificación de estos fármacos, los primeros AINEs conocidos (llamados AINEs tradicionales) inhibían ambas isoformas de la COX, por lo que también se

denominan no selectivos (p.ej., aspirina, ibuprofeno, naproxeno, entre otros). A principios de los años 90 se desarrollaron los AINEs selectivos de la COX-2 o *coxibs*, que inhiben preferentemente la COX-2. Estos fármacos, poseen los mismos efectos beneficiosos que los AINEs no selectivos, pero carecen de efectos indeseados sobre el tracto gastrointestinal (Harirforoosh y cols., 2013).

A continuación exponemos los AINEs de uso clínico más frecuente, clasificados según su estructura química (**Figura 20**).

El grupo de los salicilatos comparten como núcleo fundamental el ácido salicílico. A este grupo pertenecen el ácido acetil salicílico (AAS) más conocido como aspirina, el acetilsalicilato de lisina, y derivados del ácido salicílico como diflunisal, fosfosal y salsalato. El AAS se considera como el prototipo de los AINEs. Se atribuye al propio Hipócrates el uso de la corteza del sauce para aliviar la fiebre y el dolor, pero no fue hasta el siglo XIX cuando se pudo sintetizar y comercializar el ácido acetil salicílico. Inhibe irreversiblemente ambas COX. Se absorbe bien a nivel gástrico y duodenal, aunque debido a su elevada toxicidad, su uso terapéutico está limitado en la actualidad (Feria, 2008).



**Figura 20.** Diversidad en la estructura química de algunos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Adaptado de Feria (2008).

Los derivados del ácido propiónico tienen estructuras químicas relativamente diferentes, sin embargo forman un grupo homogéneo en lo que respecta a sus características farmacológicas. Son inhibidores no selectivos de la COX, y entre los más utilizados encontramos ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno y dexketoprofeno. Todos ellos se utilizan en el tratamiento del dolor agudo (incluyendo el dolor postoperatorio) y crónico (dolor

## I. Introducción

musculoesquelético), aunque en el dolor crónico, presentan una elevada incidencia de efectos gastrointestinales y cardiovasculares como la hipertensión (Grosser y cols., 2011). El ibuprofeno se tolera mejor que la aspirina y la indometacina y ha sido utilizado en pacientes con una historia de intolerancia GI a otros AINEs. El ketoprofeno y su enantiómero activo S-(+) dexketoprofeno, son AINEs ampliamente utilizados en la práctica clínica. Puesto que existe una preparación que permite su administración endovenosa, el dexketoprofeno es ampliamente utilizado en el tratamiento del DAP (Barbanj y cols., 2001).

Los derivados del ácido acético comparten diversos núcleos cíclicos que contienen moléculas de ácido acético. Entre sus derivados destacan el ketorolaco y el diclofenaco. El ketorolaco, es un analgésico y antitérmico eficaz, aunque posee una actividad antiinflamatoria moderada. El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético y es un analgésico y antiinflamatorio potente que presenta una eficacia comparable a la de los derivados del ácido propiónico. Muestra cierto grado de selectividad para la COX-2, y a dosis habituales interfiere menos con la agregación plaquetaria que la mayoría de los AINEs (McNeely y Goa, 1999). En este mismo grupo, pero con un uso menos extendido, encontramos los derivados del ácido indolacético, como la indometacina, el sulindaco y la tolmentina. Se utilizan preferentemente en el tratamiento del dolor de la osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y ataques de gota agudos (Grosser y cols., 2011). Por último encontramos el etodolaco, derivado del ácido piranoindolacético, que actúa preferentemente inhibiendo la COX-2, por lo que tiene menor toxicidad gastrointestinal, no modifica de forma significativa la función renal y es bien tolerado por el paciente. Es un fármaco eficaz como analgésico y antirreumático (Grosser y cols., 2011).

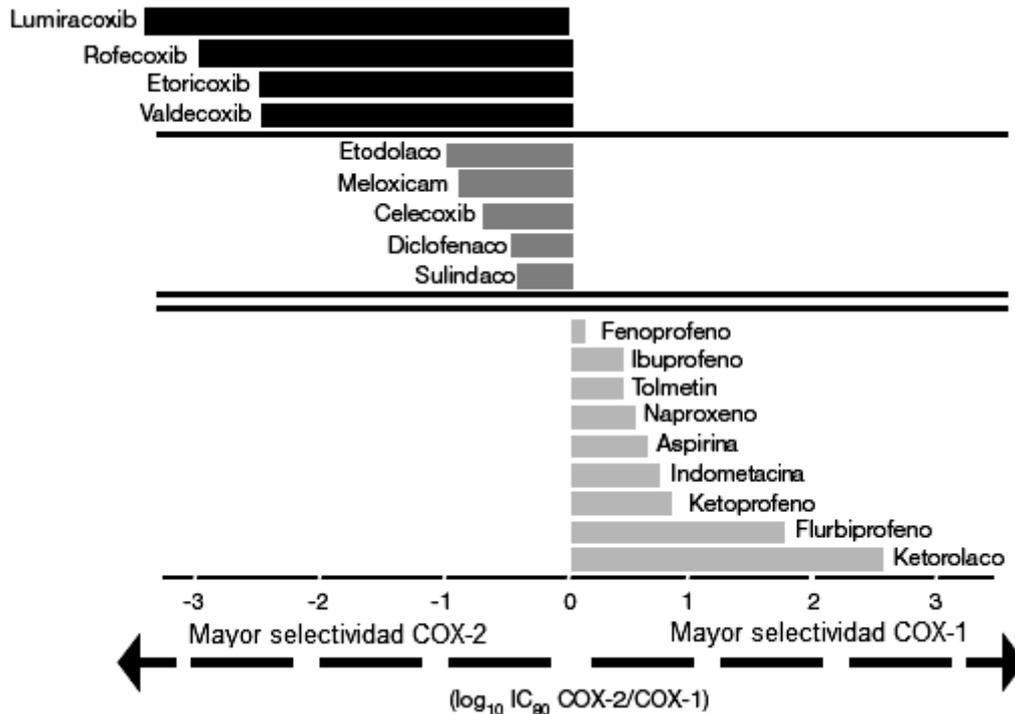
El grupo de los derivados del ácido enólico, también llamados oxicams, son inhibidores no-selectivos de la COX. Poseen una semivida prolongada, por lo que pueden utilizarse en dosis diarias únicas. Cuando se utilizan en el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide o la osteoartritis, su eficacia es similar a la aspirina, la indometacina o el naproxeno. Los más utilizados son piroxicam, meloxicam, tenoxicam y derivados (Peterson y cols., 2010).

Otro grupo importante de AINEs son los inhibidores selectivos de la COX-2 que químicamente pertenecen a la familia diaril heterocíclico. Los más utilizados son: celecoxib, parecoxib y etoricoxib. Son especialmente útiles en pacientes con intolerancia a los AINEs convencionales puesto que carecen de efectos indeseados sobre el tracto gastrointestinal (Harirforoosh y cols., 2013). También se ha postulado que pueden ser

utilizados en pacientes que presentan reacciones adversas de tipo cutáneo (urticaria) o respiratorias (asma o rinitis) frente a los AINES convencionales, que no se producen por mecanismos de hipersensibilidad y están relacionados con la inhibición de la COX-1 (Weberschock y cols., 2007; Urban, 2000).

Otros grupos de AINEs menos utilizados incluyen las alcanonas, como la nabumetona. Es un profármaco, que inhibe preferentemente la COX-2. Su eficacia analgésica para el dolor postoperatorio es similar a la del diclofenaco o naproxeno y su efecto antitérmico es comparable al del AAS. Por último los fenamatos, derivados del ácido N-fenilalantránílico, incluyen el ácido mefenámico y ácido meclofenámico, entre otros. Los efectos gastrointestinales son frecuentes y no presentan ventajas claras sobre los otros AINEs, por ello no han logrado una amplia aceptación clínica (Grosser y cols., 2011).

La **Figura 21** muestra la selectividad por las isoformas 1 o 2 de la COX de los principales AINEs.



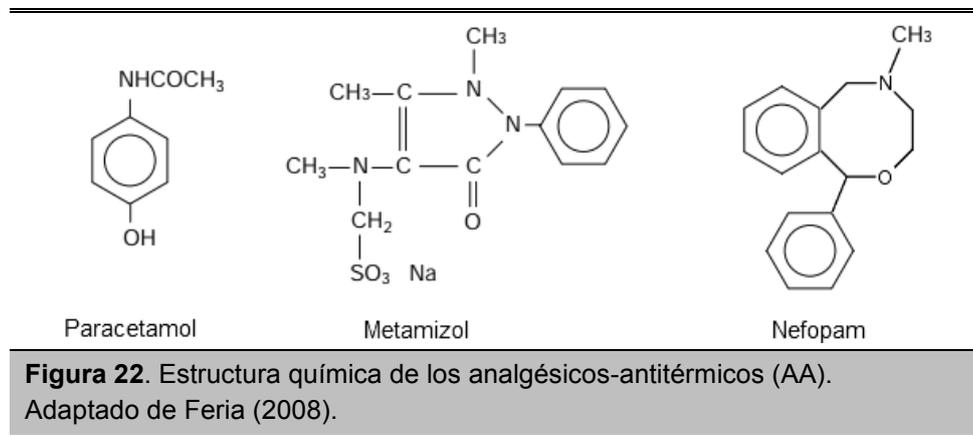
**Figura 21.** Selectividad por las isoformas COX de varios antiinflamatorios no-esteroides. En el extremo superior (barras gris oscuro) se sitúan los AINEs selectivos para la COX-2; en el extremo inferior (barras gris claro) se muestran los AINEs con mayor selectividad para la COX-1. Adaptado de Warner y Mitchell (2004).

#### 4.2.2. Analgésicos-antitérmicos

En este grupo se incluyen fármacos analgésicos y antitérmicos que carecen de efectos antiinflamatorios clínicamente relevantes. Son fármacos con origen y estructura química diversa (**Figura 22**) siendo los más utilizados el paracetamol (o acetaminofén), el metamizol (o dipirona) y el nefopam.

El paracetamol es un derivado de la fenacetina, que produce analgesia y un efecto antitérmico similar a la aspirina, pero carece de efectos antiinflamatorios. Tiene una acción analgésica central, aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso. Puesto que inhibe ligeramente la síntesis de PGs, se considera un inhibidor débil de las COX-1 y -2 (Anderson, 2008; Lucas y cols., 2005), y algunos autores han propuesto que podría actuar inhibiendo la COX-3 (Botting, 2000). Dado que no se ha podido identificar la COX-3 en humanos, esta hipótesis ha sido abandonada de momento. Se utiliza en el tratamiento del dolor leve-moderado y potencia el efecto de los AINES y los opioides, por lo que es uno de los principales componentes de la analgesia multimodal utilizada en el tratamiento del DAP (Lachiewicz, 2013). A diferencia de los AINEs, carece de efectos

indeseados gastrointestinales, cardiovasculares y renales, y tampoco modifica la agregación plaquetaria. Sin embargo, su administración prolongada a dosis altas (>4-5 g/día) pueden inducir hepatotoxicidad y necrosis hepática (Grosser y cols., 2011).



El metamizol (o dipirona) es un derivado de la pirazolona, con efecto analgésico, antitérmico, y espasmolítico. La acción analgésica es dosis-dependiente, alcanzándose un máximo a dosis de 2 g; a esta dosis consigue un efecto analgésico comparable a dosis bajas de opioides. No inhibe las COX, y se ha postulado que actúa disminuyendo la síntesis de PGs a nivel del SNC, inhibiendo la actividad de la enzima prostaglandina sintetasa (Jasiecka y cols., 2014). Posee acción relajante de la musculatura lisa, y resulta especialmente útil en dolores de tipo cólico, solo o asociado a fármacos espasmolíticos o anticolinérgicos (Jasiecka y cols., 2014). Carece de efecto sobre la mucosa gástrica y la agregación plaquetaria, pero existe cierto riesgo de provocar agranulocitosis en determinadas poblaciones, por lo que desde la década de 1970 se ha prohibido su uso en más de 30 países. En nuestro país, la incidencia de agranulocitosis es aproximadamente de 1 caso entre un millón y no aumenta en pacientes que reciben metamizol (Ibáñez y cols., 2005). El metamizol se utiliza predominantemente como analgésico y en el tratamiento de la fiebre elevada que no responda a otros antitérmicos.

El nefopam es un analgésico de acción central con un efecto analgésico similar al paracetamol; carece de actividad antiinflamatoria y antitérmica. Pertenece a la clase química de las benzoxazocinas y no está estructuralmente relacionado con otros analgésicos conocidos. Su mecanismo de acción no está completamente establecido, aunque hay estudios experimentales que muestran que es capaz de inhibir la recaptación de neurotransmisores (serotonina, noradrenalina, dopamina) a nivel central y a la vez bloquear los canales de calcio voltaje-dependiente, de forma similar a los anticonvulsivantes (Evans y cols., 2008). Se utiliza como analgésico para aliviar el dolor de distinta etiología (Remérand y cols., 2013; Evans y cols., 2008) e intensidad (p.ej.,

## I. Introducción

dolor postoperatorio, traumático, dental, cólico renal o hepático). Debido a su posible acción dual, similar a los antidepresivos (inhibición de la recaptación de neurotransmisores) y a los anticonvulsivantes (inhibición de los canales de sodio y de calcio), se ha evaluado su efectividad para tratar el dolor neuropático, aunque los resultados no son concluyentes (Kim y Abdi, 2014). No provoca alteraciones gastrointestinales ni cardiovasculares, pero puede inducir náuseas, sudoración fría, taquicardia y mareo (Richards y cols., 2012).

### 4.3. Adyuvantes y co-analgésicos

Los fármacos adyuvantes o co-analgésicos tienen características heterogéneas en cuanto a su estructura química y actividad farmacológica. Cuando se administran junto a los analgésicos convencionales incrementan su efecto, aliviando en algunos casos el componente afectivo del dolor (ansiedad, depresión, etc.). Se utilizan principalmente en el tratamiento del dolor crónico neuropático y mixto, aunque recientemente han demostrado ser útiles en la prevención del DAP (Buvanendran y Kroin, 2007; Vadivelu y cols., 2010). El término adyuvante se utiliza también para designar fármacos que se administran conjuntamente con los analgésicos para tratar o paliar los EI (p. ej., antieméticos, ansiolíticos).

Entre los adyuvantes y co-analgésicos más utilizados encontramos: antagonistas del receptor-NMDA, anticonvulsivantes / antiepilépticos, antidepresivos, corticosteroides y agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos.

La ketamina, pertenece al grupo químico de las arilciclohexilaminas y fue sintetizada por primera vez en 1962 como anestésico. Tal como hemos mencionado, es un antagonista no-competitivo de los receptores NMDA del glutamato, aunque recientemente se ha postulado que actúa como un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina en las vías descendentes antinociceptivas (Quibell y cols., 2011). Se puede utilizar como anestésico, sedante y analgésico, aunque debido a sus efectos psicomiméticos, en la actualidad se utiliza predominantemente como analgésico. A dosis bajas potencia el efecto de los opioides en el tratamiento del dolor postoperatorio, disminuyendo los requerimientos de opioides y la incidencia de náuseas (Bell y cols., 2006; Zakine y cols., 2008). Concretamente, se ha utilizado con éxito en el postoperatorio de las PTR, como parte de la analgesia multimodal. Presenta además un efecto antihiperalgésico y podría bloquear parcialmente la sensibilización central, por lo que se administra para prevenir el DCPQ (Chaparro y cols., 2013), aunque las dosis óptimas, la duración de administración

y su eficacia, no han sido establecidas de forma definitiva. En cuanto a sus EI, el riesgo de estados disociativos y reacciones psicomiméticas como alucinaciones, pesadillas, etc, se observan principalmente en los extremos de edad (niños, ancianos) y tiene una baja incidencia (2,9%), en particular cuando se utilizan dosis sub-anestésicas. Otros EI asociados con el uso de ketamina son hipertensión, mareos, confusión, arritmias cardíacas, náuseas y vómitos (Buvanendran y Kroin, 2007).

La gabapentina y la pregabalina (denominados gabapentinoides), son fármacos anticonvulsivantes / antiepilépticos utilizados como antihiperalgésicos en el tratamiento del dolor neuropático. Estos fármacos han resultado útiles en el tratamiento del DAP y la prevención del DCPQ (Clarke y cols., 2012; Dauri y cols., 2009). Su mecanismo de acción analgésica/antihiperalgésica no está completamente establecido, aunque se postula que inhiben los canales de calcio dependientes de voltaje neuronales, uniéndose a la subunidad  $\alpha 2\delta 1$ . La inhibición de las corrientes de calcio conlleva la reducción de la liberación de neurotransmisores excitadores y la atenuación de la excitabilidad postsináptica (Sills, 2006). Los efectos indeseados más frecuentes son somnolencia, temblor, ataxia, hipotensión, amnesia, náuseas, vómitos y edemas periféricos; pero en general, los EI son leves o moderados y van desapareciendo con el tiempo. Algunos estudios muestran que la administración preoperatoria de gabapentina no induce analgesia postoperatoria en las PTR (Clarke y cols., 2009; Paul y cols., 2013), aunque la pregabalina disminuye el tiempo de rehabilitación de la articulación y la incidencia de DCPQ (Buvanendran y cols., 2010).

Los antidepresivos son fármacos utilizados para tratar desordenes depresivos, y su utilidad en el tratamiento del dolor crónico está bien documentada (Reisner, 2003; Verdu y cols., 2008). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la recaptación presináptica de serotonina y/o noradrenalina aumentando su concentración en las sinapsis espinales. Existen varios tipos de antidepresivos según su mecanismo de acción (O'Donnell y Shelton, 2011). Los primeros en desarrollarse fueron los inhibidores de la monoamina-oxidasa y los antidepresivos tricíclicos, que inhiben de manera no-selectiva la recaptación de NA, 5-HT y dopamina. Pueden también bloquear los canales de sodio (Dick y cols., 2007) y los canales de calcio voltaje-dependientes (Sindrup y cols., 2005), que se sobre-expresan en procesos que cursan con dolor crónico. Aunque son eficaces potenciando la analgesia, esta primera generación de antidepresivos muestra EI importantes e interacciones con alimentos y otros fármacos. Los EI de los antidepresivos tricíclicos incluyen sequedad de boca, sudoración, mareos, hipotensión, fatiga, estreñimiento y problemas con la micción (Sindrup y cols., 2005). A partir de la década de

## I. Introducción

1980 se desarrollaron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; p. ej., fluoxetina, citalopram), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y NA (IRSN; p. ej., duloxetina, venlafaxina) y más recientemente los inhibidores selectivos de la recaptación de NA (ISRN; p. ej., atomoxetina). Tal como se ha comentado anteriormente, la NA y la 5-HT son, junto con los POE, los principales moduladores inhibitorios endógenos de la nocicepción a nivel del SNC. Los inhibidores selectivos de la recaptación de NA y la 5-HT son mejor tolerados pero también pueden causar náuseas, vómitos, mareos, aumento de peso y dispepsia, entre otros.

Los antidepresivos se utilizan principalmente en el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, también se ha investigado su eficacia en el tratamiento del dolor musculoesquelético crónico. En una revisión reciente (Richards y cols., 2011) en pacientes con artritis reumatoide (una de las principales causas de cirugía de PTR) no se obtuvieron pruebas suficientes para apoyar la prescripción rutinaria de estos fármacos en esta patología. La eficacia de estos fármacos en el tratamiento del dolor nociceptivo-inflamatorio crónico no ha sido establecida de forma definitiva.

Los ansiolíticos se utilizan también como adyuvantes en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Las benzodiazepinas (p. ej., midazolam, diazepam, lorazepam, alprazolam) constituyen el principal grupo de ansiolíticos utilizados en terapéutica. Las benzodiazepinas actúan sobre el receptor GABA<sub>A</sub> en el SN y potencian el efecto inhibitorio del GABA; como consecuencia inducen ansiolisis, sedación, sueño y relajación muscular, entre otros efectos (Mihic y Harris, 2011). Carecen de acción analgésica, pero debido a que disminuyen la ansiedad, mejoran el componente emocional del dolor agudo y crónico (Reddy y Patt, 1994). En pacientes quirúrgicos, se utilizan de forma rutinaria en el periodo preoperatorio, ya que la ansiedad es un factor de riesgo confirmado para la aparición de DAP y DCPQ. La administración de benzodiazepinas puede provocar amnesia anterógrada y, en tratamientos crónicos, deterioro cognitivo (p. ej., efectos sobre la memoria, coordinación, aprendizaje, concentración) (Barker y cols., 2004). Pueden inducir dependencia física y síndrome de abstinencia tras su retirada (Lader y cols., 2009). Debido a sus propiedades relajantes musculares, se utilizan en pacientes con dolor crónico, en los que por lo general mejora las contracturas musculares y la calidad de vida en general (Mihic y Harris, 2011). En el tratamiento del DAP, no está demostrado que puedan disminuir la intensidad de dolor, aunque podrían disminuir los EI inducidos por el tratamiento analgésico (náuseas y vómitos) sin mejorar la intensidad del DAP (Bauer y cols., 2004). Por otra parte, una revisión (Huffman y Stern, 2003) entrada en pacientes con dolor torácico agudo (isquemia coronaria, dolor músculo-esquelético,

esofagitis, etc.) mostró que la administración de benzodiacepinas reducía la intensidad del dolor sin la aparición de El importantes.

Los corticosteroides, glucocorticoides o corticoides son hormonas esteroideas con propiedades antiinflamatorias, que junto a sus análogos sintéticos se utilizan en el tratamiento del dolor con un componente inflamatorio (Schäcke y cols., 2002). Fisiológicamente, estas hormonas participan en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos, mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, participando además en el mantenimiento de las funciones del sistema cardiovascular, inmune, endocrino, nervioso y de la musculatura esquelética. El mecanismo general de acción se basa en la unión del glucocorticoide a un receptor específico citoplasmático, formando un complejo receptor-glucocorticoide. Este complejo es transportado al núcleo celular donde se une al DNA y participa en la regulación de ciertos genes. La regulación puede ser directa, inhibiendo genes proinflamatorios (p. ej., interleuquinas, citoquinas) o activando genes antiinflamatorios; ciertos factores de transcripción, como el NF- $\kappa$ B, regulan la expresión de estos genes. La inhibición de la inflamación se produce a distintos niveles, principalmente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. Además, los glucocorticoides inhiben la fosfolipasa A $2\alpha$ , la COX-2, y la producción de sustancias vasoactivas y quimiotácticas que intervienen en la migración de leucocitos al foco inflamatorio e interfieren con la función de los fibroblastos y de las células endoteliales (Rhen y Cidlowski, 2005; Buvanendran y Kroin, 2007). Como consecuencia de la disminución de la inflamación, se reduce la intensidad del dolor. Los corticosteroides se utilizan por distintas vías (p. ej., local, sistémica, epidural, infiltraciones) en el tratamiento del dolor inflamatorio agudo y crónico (Holte y Kehlet, 2002; Salerno y Hermann, 2006), siendo los más utilizados los derivados sintéticos del cortisol (p. ej., prednisona, prednisolona, dexametasona). Los El más frecuentes incluyen lesiones en la dermis e interferencia en la cicatrización de heridas, efectos neuropsiquiátricos (p.ej., psicosis, ansiedad o depresión), cardiovasculares (p.ej., hipertensión), inmunosupresión, endocrinos (p.ej., hiperglicemia, diabetes mellitus), osteoporosis y alteraciones gastrointestinales (p.ej., úlcera péptica), entre otros. El uso crónico de estos fármacos puede interferir con la producción endógena de corticoides y afectar a la respuesta inmune normal. Estos efectos adversos limitan el uso prolongado en el tratamiento del dolor crónico (Schäcke y cols., 2002).

Los agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos son también adyuvantes o co-analgésicos utilizados en el tratamiento del dolor agudo y crónico. La clonidina y la dexmedetomidina son agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos que inducen antinocicepción y sedación. La clonidina se ha empleado

## I. Introducción

durante mucho tiempo como antihipertensivo, pero actualmente se utiliza sobre todo en el tratamiento de algunos tipos de dolor (nociceptivo, neuropático) y en procesos de detoxificación opioide, entre otros usos. Se ha demostrado especialmente útil como adyuvante analgésico/anestésico (Samsó y cols., 1996; Murga y cols., 1994) cuando se administra por vía epidural o intratecal (p.ej., clonidina/fentanilo o clonidina/bupivacaína) (Buvanendran y Kroin, 2007). Su administración sistémica está limitada debido a la aparición de EI, sobretodo sedación, bradicardia e hipotensión (Hall y cols., 2001). La dexmedetomidina se utiliza como analgésico-sedante en pacientes ingresados en la UCI. En cirugía de rodilla se ha utilizado clonidina intrarticular, sola o combinada con anestésicos locales, con resultados favorables sobre el DAP (Brill y Plaza, 2004; Alagol y cols., 2005).

### 4.4. Anestésicos locales

Los anestésicos locales (AL) son fármacos que, aplicados en las inmediaciones de un tronco o fibra nerviosa, bloquean la transmisión de cualquier impulso, con lo que se consigue un bloqueo sensorial (analgesia), motor (parálisis) y vegetativo (generalmente vasodilatación). Inducen anestesia / analgesia de forma localizada y reversible (Catterall y Mackie, 2011). En su estructura química poseen un grupo hidrofílico (amina secundaria o terciaria) y un grupo lipofílico (anillo aromático) unidos por un enlace éster (p.ej., cocaína, benzocaína), o amida (p.ej., bupivacaína, levobupivacaína, ropivacaína, lidocaína, prilocaína). Aplicados junto a los plexos y nervios periféricos, impiden la transmisión de señales, estabilizando la membrana neuronal y disminuyendo la velocidad de despolarización y repolarización de los nociceptores. Actúan en las sinapsis, soma, axón y dendritas, inhibiendo la entrada de  $\text{Na}^+$  a nivel de los canales de sodio dependientes de voltaje. Cuando se interrumpe el flujo de  $\text{Na}^+$ , no se inicia el potencial de acción, impidiendo de esta forma la conducción de señales. Los AL tienen una mayor afinidad por los canales de sodio activados, por lo que la aparición del bloqueo neuronal es más rápida en las neuronas que están transmitiendo señales (Scholz, 2002). Por lo general, los AL bloquean primero las fibras C no-mielinizadas y las fibras pequeñas A $\delta$  mielinizadas, y a continuación las fibras más gruesas: A $\gamma$ , A $\beta$  y A $\alpha$ . Por tanto, los AL bloquean primero los estímulos dolorosos y después la información sobre posición, tacto y funciones motoras (Catterall y Mackie, 2011). Se administran por vía tópica (mediante aplicación/infiltración del tejido), local (inyección cerca de nervios y plexos nerviosos) o espinal (epidural o subaracnoidea). En el tratamiento del dolor crónico neuropático, los AL

también se pueden utilizar por vía sistémica (por lo general endovenosa), o bien por vía endovenosa local en bloqueos de las extremidades (*Bier block*) (Mailis y Taenzer, 2012).

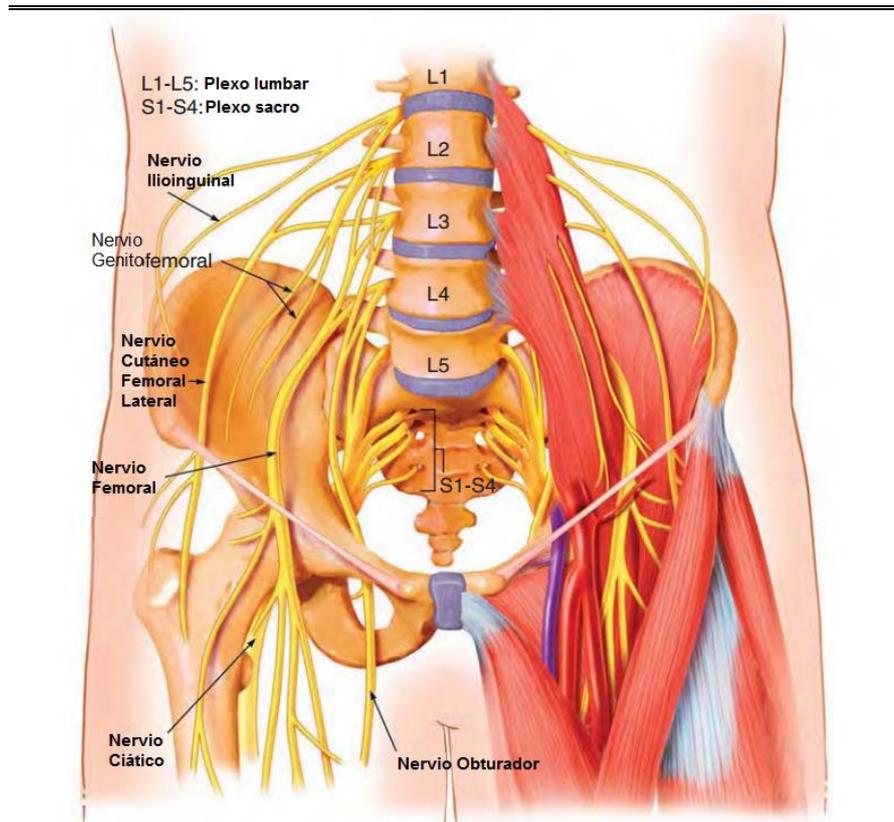
Según la duración de acción, los AL pueden ser de acción corta (p. ej., procaína, 20-45 minutos), intermedia (p. ej., lidocaína, mepivacaína, 60-120 minutos), y prolongada (p. ej., bupivacaína, levobupivacaína, ropivacaína, 400-450 minutos) (Catterall y Mackie, 2011). La duración del efecto es proporcional al tiempo que el AL está en contacto con el nervio ya que las propiedades vasodilatadoras de los AL favorecen su reabsorción a la sangre; por ello es frecuente administrar el AL junto a un vasoconstrictor (adrenalina).

En cuanto a los efectos indeseados, los más frecuentes afectan al SNC (p.ej., mareos, disforia, temblor). También presentan El cardiovasculares (p. ej., arritmias ventriculares, bradicardia) y sobre la musculatura lisa (incremento del tono muscular y convulsiones). Puesto que los EI son dosis-dependiente, se pueden prevenir utilizando las dosis correctas, administrándolos lentamente y evitando la inyección intravascular (Wolfe y Butterworth, 2011). Los AL pueden inducir fenómenos de hipersensibilidad, que son más frecuentes con los AL tipo éster; por lo general, se manifiestan como dermatitis o ataques de asma (Catterall y Mackie, 2011).

Cuando se utilizan durante la anestesia/analgesia regional, los AL se pueden administrar por vía espinal (epidural o subaracnoidea), aplicados directamente sobre los plexos (braquial) y nervios periféricos (p.ej., femoral, ciático), o bien mediante la infiltración de la herida quirúrgica. Sin embargo, mientras que la anestesia espinal y la de plexo proporcionan condiciones adecuadas para obtener anestesia quirúrgica, los bloqueos de los nervios periféricos y la infiltración, son en su mayor parte insuficientes para realizar la cirugía y se utilizan para incrementar la analgesia postoperatoria (Macintyre y cols., 2010; Fischer y cols., 2008). Tanto la anestesia espinal como la de plexo, proporcionan analgesia postoperatoria durante varias horas, debido a la lenta eliminación de los anestésicos locales de su lugar de inyección. En el presente trabajo, los AL han sido ampliamente utilizados en los pacientes intervenidos de PTR, bien como anestésicos (anestesia intratecal, IT) o como analgésicos durante la aplicación de bloqueos de nervios periféricos (BNP) y/o la infiltración de la herida quirúrgica. Los bloqueos de nervios periféricos (BNP) se utilizan en el periodo perioperatorio para obtener o potenciar la analgesia postoperatoria, ya que disminuyen la intensidad del dolor y los requerimientos de analgésicos. También podrían reducir la prevalencia del DCPQ, aunque se requieren más estudios para poder demostrarlo. Los más ampliamente utilizados en pacientes quirúrgicos son el bloqueo intercostal, el bloqueo femoral y el ciático.

## I. Introducción

Algunos autores utilizan de forma rutinaria la aplicación de BNP de la extremidad inferior (femoral, ciático), como parte del protocolo analgésico en las PTR y existen distintas modalidades para su aplicación. En el llamado “bloqueo 3 en 1” se bloquean el nervio femoral, el nervio femoro-cutáneo lateral y el nervio obturador (**Figura 23**). Mediante este bloqueo, se obtiene anestesia/analgesia de la piel y los músculos de la cara anterior del muslo, la articulación del fémur y la rodilla, y también de la piel en la cara medial de la pierna debajo de la articulación de la rodilla. En ocasiones, este bloqueo se acompaña del bloqueo del nervio ciático, que inerva la parte posterior de la rodilla, aunque su eficacia no ha podido ser demostrada en la cirugía de PTR (Abdallah y Brull, 2011).



**Figura 23.** Nervios periféricos principales de la extremidad inferior. Adaptado de Lennon y cols. (2006)

El BNP femoral se puede realizar por medio de una inyección única o como bloqueo continuo, mediante la colocación de un catéter y la perfusión continua del AL, que permite prolongar la duración del bloqueo. Se ha publicado que en las PTR, el bloqueo femoral continuo reduce la intensidad del DAP y la administración de opioides de rescate, en comparación a la administración de una inyección única (Soto Mesa y cols., 2012; Salinas y cols., 2006). Múltiples revisiones y meta-análisis (Chan y cols., 2014; Barreveld y cols., 2013; Paul y cols., 2010; Hogan y cols., 2009) así como diversas guías de tratamiento

dolor (Macintyre y cols., 2010; SFAR, 2009) recomiendan el uso del bloqueo femoral para el tratamiento del DAP tras las PTR.

Los bloqueos nerviosos periféricos no están exentos de complicaciones (Sharma y cols., 2010; Feibel y cols., 2009): pueden inducir toxicidad relacionada con los AL, provocar lesiones nerviosas debido a una aplicación incorrecta, y existe la posibilidad de infección (más habitual cuando se utilizan catéteres). Debido a la parálisis motora que inducen pueden provocar caídas durante las primeras 48 horas del postoperatorio, causadas por la debilidad del cuádriceps. Algunos autores sugieren que el gasto que incurren los BNP se podría compensar por la posible disminución de la estancia hospitalaria (Opperer y cols., 2014).

Otra técnica de analgesia regional utilizada para mejorar la analgesia postoperatoria, es la infiltración de la herida quirúrgica. Consiste en inyectar un AL en los bordes de la herida bien antes o después de la cirugía. La infiltración puede ser por inyección única, o bien dejando un catéter al finalizar la cirugía, que permite una perfusión continua del AL. En ambos casos el objetivo es proporcionar o incrementar la analgesia postoperatoria como parte de la analgesia multimodal (Whiteman y cols., 2011). La aplicación directa de AL en heridas puede proporcionar analgesia a través de dos mecanismos diferentes. En primer lugar, por la acción directa del anestésico sobre las terminaciones nerviosas periféricas, impidiendo la transmisión del impulso nociceptivo inducido por la lesión tisular. Por otra parte, los AL podrían inhibir la respuesta inflamatoria local, disminuyendo la liberación de mediadores inflamatorios, la adhesión de los neutrófilos al endotelio, la formación de radicales libres y la formación de edema (Cassuto y cols., 2006; Hollmann y Durieux, 2000). Diversos estudios muestran que la infiltración de la herida es una buena técnica para tratar el DAP, ya que reduce el consumo de opioides y los EI asociados (Andersen y Kehlet, 2014; White, 2005). Existe cierta controversia respecto al momento de realizar la infiltración (pre- o postoperatoria), las dosis necesarias, la ubicación óptima del catéter, y en especial, los posibles efectos tóxicos locales retrasando la cicatrización de la herida quirúrgica (Thornton y Buggy, 2011; Whiteman y cols., 2011).

#### **4.5. Anestesia quirúrgica**

Entendemos como anestesia la pérdida temporal de la sensación nociceptiva (analgesia), acompañada de inmovilidad (relajación muscular), pérdida de reflejos autonómicos y amnesia; durante la anestesia general, estos eventos están acompañados de pérdida de conciencia. Puesto que el tipo de anestesia que recibe el paciente influye en la intensidad

## I. Introducción

y duración del dolor postoperatorio (Opperer y cols., 2014; Macfarlane y cols., 2009), describiremos brevemente los tipos de anestesia utilizados en pacientes intervenidos de PTR que puede ser local, regional o general.

La anestesia local consiste en infiltrar los distintos planos mediante AL y se considera insuficiente para realizar cualquier tipo de cirugía mayor. La infiltración de la herida quirúrgica descrita anteriormente, se utiliza con fines analgésicos y no anestésicos.

Durante la anestesia regional el paciente está consciente ya que se bloquean únicamente las sensaciones de una parte o región del organismo. Puede ser central, también denominada neuroaxial (epidural, subaracnoidea), y periférica (bloqueos de plexo y bloqueos nerviosos periféricos) y se lleva a cabo mediante la inyección de AL directamente en los espacios epidural, o subaracnoideo, o sobre haces y plexos nerviosos con lo que se consigue bloquear las sensaciones de una parte específica del cuerpo (Andreae y Andreae, 2012).

En la anestesia general el paciente permanece inconsciente (*dormido*) y no siente ni recuerda el procedimiento quirúrgico. En la actualidad la técnica más habitual para administrar anestesia general es la llamada anestesia balanceada, en la que se administran anestésicos inhalatorios halogenados (p. ej., sevoflurano, isoflurano) junto a analgésicos opioides endovenosos (p. ej., fentanilo, remifentanilo). Los anestésicos inhalatorios actúan sobre el SNC a distintos niveles (corteza, tálamo, sistema reticular, médula espinal) deprimiendo la transmisión de señales. Otro tipo de anestesia general ampliamente utilizada es la anestesia endovenosa total (TIVA), que se basa en la administración de opioides, hipnóticos (propofol) y ansiolíticos (benzodiazepinas) todo ellos por vía endovenosa (Patel y cols., 2011).

### **4.6. Técnicas analgésicas recomendadas para la cirugía de PTR**

Debido a la elevada prevalencia de la cirugía de PTR y a la intensidad del DAP que induce, existen múltiples recomendaciones publicadas en guías médicas y revisiones sobre la analgesia postoperatoria. Las recomendaciones son en algunos casos contradictorias, por lo que (de momento), no se puede afirmar que existe una técnica o protocolo analgésico óptimo para este tipo de cirugía. La elevada intensidad de dolor postoperatorio que refieren los pacientes intervenidos de PTR, aun a pesar de los

tratamientos analgésicos administrados, muestra las deficiencias en los protocolos analgésicos actuales y la necesidad de mejorarlos.

En relación a la eficacia de los protocolos analgésicos utilizados en las PTR, una de las fuentes utilizadas en el presente trabajo es el proyecto PROSPECT, en el cual un grupo de expertos en el tratamiento del dolor, revisaron las evidencias publicadas sobre la analgesia postoperatoria de las cirugías más habituales. El grupo PROSPECT (en el cual participamos nosotros) revisó la analgesia postoperatoria de las PTR en el año 2008 (Fischer y cols., 2008), concluyendo que para obtener una analgesia postoperatoria óptima, la intervención quirúrgica de PTR podía realizarse indistintamente bajo anestesia general o espinal (la epidural no está recomendada), sin que existiera suficiente evidencia de cuál de las dos técnicas es mejor. Recientemente se han publicado varias revisiones sistemáticas que observan mejores resultados de dolor en los pacientes intervenidos de PTR bajo anestesia regional central (Opperer y cols., 2014; Macfarlane y cols., 2009).

En cuanto a las recomendaciones actuales sobre el tratamiento analgésico tras una PTR, se basa en la utilización de analgesia multimodal por vía sistémica (Buvanendran y Kroin, 2009; Kehlet, 2009). Este tratamiento normalmente incluye paracetamol, AINEs y en ocasiones gabapentinoides. También se recomienda el uso de analgésicos opioides débiles (tramadol) si el dolor es moderado. Si el dolor no se puede controlar y llega a ser muy intenso se aconseja utilizar opioides fuertes (morfina) a modo de analgesia de rescate o bien morfina endovenosa administrada mediante PCA (*patient controlled analgesia*). Estos dispositivos permiten al paciente autoadministrarse analgésicos según consideren necesario (*a voluntad*), dentro de unos límites de seguridad. Las PCA endovenosa con opioides son cada vez menos habituales ya que la analgesia multimodal ha conseguido reducir el uso de estos fármacos y sus EI (Parvizi y Bloomfield, 2013).

Como parte de la analgesia multimodal algunos expertos recomiendan aplicar un BNP femoral (pre- o intraoperatorio) o la infiltración de la herida para favorecer la analgesia postoperatoria. El grupo PROSPECT recomienda los BNP del nervio femoral tras una PTR (Fischer y cols., 2008), aunque aclaran que no disponen de evidencias suficientes para recomendar el BNP conjunto de los nervios femoral y ciático, ni la inyección única *versus* la perfusión continua con catéter. La revisión sistemática de Fowler y cols. (2008) muestra que el BNP femoral es la mejor opción para alcanzar un equilibrio entre analgesia y EI, en comparación con la analgesia epidural lumbar. También concluye que bloquear el nervio ciático además del femoral no presenta beneficios apreciables y que hacen falta más estudios para evaluar la eficacia de los BNP con catéter respecto la inyección única.

## I. Introducción

En la revisión de Macfarlane y cols. (2009) reconocen que los BNP y la analgesia sistémica muestran resultados similares en cuanto a la intensidad del DAP, aunque los pacientes con BNP requerían menos opioides, presentaban menos náuseas y vómitos, indicando además una mayor satisfacción. Los autores concluyen también que los BNP continuos dan mejores resultados que los de inyección única.

Por último, la revisión más reciente publicada hasta la fecha sobre el tratamiento analgésico perioperatorio de PTR muestra que los BNP femorales (con o sin PCA endovenosa de opioides) alivian mejor el DAP en reposo y en movimiento, que la analgesia controlada por la PCA con opioides sola (Chan y cols., 2014). En esta revisión sistemática elaborada a partir de 45 RCTs con 2.710 participantes, compararon la eficacia de varios tipos de bloqueo (femoral y/o ciático, inyección única o perfusión, etc.) con la analgesia multimodal endovenosa y la infiltración de la herida. Los autores también concluyen que durante las primeras 24 horas del postoperatorio los BNP disminuyen el consumo de opioides, las náuseas y vómitos, a la vez que mejoran la flexión de la rodilla y la satisfacción, en comparación con PCA de opioides. Los BNP continuos proporcionaron un mayor alivio del dolor y menor consumo de opioides que los bloqueos de inyección única. Sin embargo no obtuvieron conclusiones definitivas sobre la comparación entre los BNP y la infiltración de la herida.

Al revisar los trabajos publicados sobre la infiltración de la herida, algunos autores apuntan que podría ser efectiva disminuyendo el DAP (Andersen y Kehlet, 2014; Vendittoli y cols., 2006), los requerimientos de analgesia sistémica (Essving y cols., 2009; Busch y cols., 2006) y la estancia hospitalaria (Banerjee, 2014; Essving y cols., 2009). Sin embargo estos resultados son controvertidos ya que pocos investigadores obtienen conclusiones definitivas (Keijsers y cols., 2013; Gibbs y cols., 2012; Kehlet y Andersen, 2011).

Teniendo en cuenta estos datos podríamos esperar que los pacientes cuyos datos hemos analizado en el presente estudio, recibieran analgesia multimodal sistémica con paracetamol, AINEs y en analgésicos opioides. Además según el protocolo de cada hospital o el anestesiólogo responsable, es posible que muchos de los participantes del estudio hayan recibido algún tipo de bloqueo nervioso o una infiltración de la herida con anestésicos locales. Por último en algunos hospitales de la EU es frecuente el uso de técnicas no farmacológicas de distracción (musicoterapia, etc.) o bien métodos físicos de analgesia, como la compresión o el enfriamiento de la rodilla intervenida; técnicas complementarias recomendadas por varios autores (Su y cols., 2012; Fischer y cols., 2008).

## **5. Evaluación del dolor y otros efectos de la cirugía en el periodo postoperatorio**

El dolor postoperatorio induce sufrimiento y aumenta la morbilidad perioperatoria; además, el dolor agudo intenso es uno de los principales factores para desarrollar DCPQ (Lavand'homme, 2011). Su adecuado tratamiento es una parte integral del cuidado del paciente quirúrgico y mejora los resultados globales después de la cirugía (Kehlet y cols., 2006). En el postoperatorio, además de los EI asociados a los fármacos utilizados durante la anestesia, y en el tratamiento del dolor postoperatorio, pueden aparecer EI asociados a la agresión quirúrgica. Para poder proporcionar al paciente el tratamiento sintomático adecuado para estos efectos, es imprescindible la evaluación precisa de los mismos (dolor y otros EI), cuantificando su intensidad y prevalencia.

El dolor, debido a sus múltiples componentes y características, es difícil de medir, lo que dificulta su adecuado tratamiento. Revisaremos a continuación las principales técnicas y procedimientos disponibles en la actualidad para evaluar la intensidad del dolor y otros EI. Prestaremos especial atención a la evaluación del DAP, que es el tema de estudio del presente trabajo, documentando y razonando los instrumentos de medida (escalas y cuestionarios) utilizados.

### **5.1. Evaluación del dolor**

El dolor es una experiencia compleja y multidimensional, lo que dificulta su evaluación o medición precisa. A finales de los años 60 se describieron los tres componentes o dimensiones del dolor (Melzack y Casey, 1968): el sensorial-discriminativo, el afectivo-emocional y el cognitivo-evaluador. El componente sensorial-discriminativo implica la nocicepción y está relacionado con la transmisión de información temporal y espacial de un estímulo nocivo; informa sobre la intensidad, localización, duración y naturaleza del dolor. El componente afectivo-emocional identifica el dolor como una sensación desagradable y molesta, que induce respuestas emocionales como miedo, ansiedad, etc., motivando las conductas de escape o huida. Por lo general, el dolor agudo genera ansiedad, mientras que el dolor crónico se asocia más frecuentemente a depresión. Por último, el componente cognitivo-evaluador establece que además del estímulo nociceptivo, existen otros factores que intervienen en la forma en que se experimenta el dolor: la experiencia previa del paciente con el dolor, el marco en el que se produce el mismo, el significado que se le atribuye, los valores culturales y religiosos, entre otros.

## I. Introducción

Para obtener una evaluación precisa del dolor es necesario conocer y medir específicamente cada uno de sus componentes o dimensiones (Epker, 2013). Los componentes del dolor propuestos por Melzack y Casey (1968) se pueden medir mediante escalas y cuestionarios, ya sea el componente sensorial-discriminativo (“*indique la intensidad de su dolor del 0-10*”), el tipo de dolor (“*¿Cómo calificaría su dolor?*” “*punzante*”, “*quemante*”, etc.), o cómo afecta a las actividades de la vida diaria y al estado de ánimo (componente afectivo-emocional).

Debido a la limitada duración limitada del dolor agudo y a la *relativa* similitud de su origen (la cirugía), sólo se evalúa su intensidad (componente sensorial-discriminativo), por ser una de sus dimensiones más significativas (Frampton y Hughes-Webb, 2011), sin considerar otras características de tipo sensorial (quemante, penetrante, punzante) o afectivo (agotador, atemorizante). La intensidad del dolor es una de las principales características que se utilizan en la clínica para establecer el tipo de tratamiento y las dosis de analgésicos que requiere el paciente para aliviar el dolor. La intensidad es una cualidad subjetiva, basada en experiencias individuales y por tanto, con una gran variabilidad inter-individual, ya que únicamente el propio paciente puede estimar la intensidad de su dolor a lo largo del tiempo. Se han utilizado diversos métodos para medir y cuantificar la intensidad del dolor basados en respuestas fisiológicas inducidas por el dolor. Estas medidas incluyen el registro de la transmisión eléctrica de nervios periféricos, la electromiografía, la electroencefalografía, distintos índices que miden la actividad del sistema nervioso autónomo (frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura corporal, conductancia de la piel), y potenciales evocados somatosensoriales, entre otros. También la exploración sensorial cuantitativa computerizada (QST, *quantitative sensory testing*) mide los umbrales sensoriales del paciente frente a distintas modalidades de estímulos y ha sido utilizada para evaluar la intensidad del dolor. Sin embargo, los resultados de estas técnicas complejas no son totalmente satisfactorios, y en la actualidad su uso está restringido a la investigación o a pacientes con incapacidad de expresarse, como niños y pacientes con alteraciones cognitivas (Di Stefano y cols., 2012; Garcia-Larrea, 2012). La medición del dolor en la clínica presenta mayores dificultades que su evaluación en sujetos sanos, debido a que en los pacientes es imposible cuantificar y controlar el tipo (calidad) y la magnitud del estímulo.

Al ser el dolor una experiencia emocional e interna, el individuo se basa en el lenguaje para expresarlo, es decir que no existe instrumental médico para medir directamente el dolor. La valoración del dolor que hace el paciente está influida por la dimensión psicosocial, que depende del nivel social del sujeto (cultura y valores culturales, valores

ético/religiosos, contexto social, etc.) así como de ciertas características individuales (personalidad, tolerancia, aceptación, estado de ánimo, nivel de inquietud, resignación, etc.). Si el paciente no comunica debidamente su dolor, se puede administrar un tratamiento inadecuado lo que puede provocar la aparición de más dolor y dificultar la recuperación. Por ello se han introducido múltiples escalas para la medición del dolor con el fin de disponer de herramientas estándar que puedan ser utilizadas en la mayoría de pacientes.

## **5.2. Escalas de medición de la intensidad del dolor**

La psicometría es el área de conocimiento que se ocupa de la teoría y la técnica de medición psicológica (Epker, 2013). Consiste en asignar un valor numérico a características psicológicas de las personas. Los primeros trabajos de psicometría se desarrollaron para medir la inteligencia, aunque posteriormente, se ha aplicado a la medida de los rasgos de personalidad, actitudes y creencias, rendimiento académico, y en campos relacionados con la salud y la calidad de vida. Esta disciplina está centrada en el diseño y validación de instrumentos de medida, ya sea en forma de escalas, cuestionarios, pruebas (*test*) o estudios de personalidad. Dado que la mayoría de características que se quieren medir no son observables directamente (p. ej. la inteligencia) se han adoptado sistemas de escalada. Estos sistemas se basan en que los objetos psicológicos (estímulos, sujetos o respuestas) pueden situarse de forma ordenada a lo largo de un continuo, o dicho de otra manera pueden medirse sobre una escala. Existen dos categorías principales de escalas las cualitativas y las cuantitativas.

Las escalas cualitativas identifican aquellas observaciones que no se pueden medir con un resultado numérico, se dividen en escalas nominales y ordinales. Las primeras diferencian los ítems o sujetos por su denominación o característica, pero sin ningún orden (p.ej. nacionalidad, idioma, profesión). Cuando existen dos categorías se denominan dicotómicas (p. ej.: género, “verdadero o falso”, “sano o enfermo”). Las escalas cualitativas en las que se clasifican las observaciones por categorías y por un criterio de orden reciben el nombre de escalas ordinales. Son por ejemplo las encuestas de opinión (p. ej.: “en desacuerdo”, “poco de acuerdo”, “de acuerdo”, “muy de acuerdo”), nivel de estudios, jerarquía militar, entre otros.

Las escalas cuantitativas miden de manera numérica y cuantificable el conjunto de observaciones. Pueden ser escalas cuantitativas de intervalo si miden valores discretos (p. ej.: número de hijos, número de visitas) o continuos (p. ej.: estatura en centímetros,

## I. Introducción

tiempo en horas). Se caracterizan porque presentan un cero arbitrario, es decir, el valor cero no indica ausencia de la característica (p. ej.: grados Celsius, altura sobre el nivel del mar). También existen las escalas cuantitativas de razón, que además de los atributos de las escalas de intervalo tienen el origen en un cero absoluto, que significa la ausencia total del rasgo o fenómeno. La escala de razón comienza desde el cero y los intervalos aumentan en números sucesivos iguales a las cantidades del atributo que se está midiendo. La mayoría de las cantidades físicas, tales como la masa, longitud, energía, se miden en una escala de razón.

Una de las aplicaciones de la psicometría es documentar la utilidad clínica de las escalas, demostrando su validez y fiabilidad (Epker, 2013). La validez hace referencia a la capacidad de un instrumento de medición para cuantificar de forma significativa y adecuada el rasgo para cuya medición ha sido diseñado; es decir, una prueba, escala o cuestionario es válido si mide realmente el atributo que pretende (Kendell y Jablensky, 2003). Por otro lado, la fiabilidad (o confiabilidad) hace referencia a la precisión del instrumento de medida, o lo que es lo mismo, la ausencia de errores de medida. Una prueba es fiable cuando existe un alto grado de consistencia y estabilidad en las puntuaciones obtenidas a lo largo de mediciones sucesivas (Eisinga y cols., 2013). Una prueba clásica para evaluar la fiabilidad es el *test-retest* que consiste en pasar el mismo test dos veces a los mismos sujetos, comparando los resultados mediante la correlación de Pearson. Esta prueba proporciona un coeficiente de fiabilidad entre los resultados del primer test y del segundo. Otro factor ligado a la fiabilidad es la consistencia interna, que evalúa la cohesión entre los resultados de los diversos elementos de un cuestionario, es decir, determina si varios elementos del test que miden el mismo concepto producen puntuaciones similares. La consistencia interna se puede calcular utilizando el coeficiente alfa de Cronbach.

Existen diversas herramientas validadas para la medición del dolor, utilizadas tanto en la investigación como en la práctica clínica habitual. El tipo de herramienta utilizada depende de qué componente del dolor se quiera evaluar: la intensidad del dolor, el alivio, la interferencia del dolor con las actividades diarias, la calidad del dolor, la localización, el sufrimiento/inquietud o los aspectos temporales de dolor. Tal como se ha mencionado, la intensidad del dolor es reconocida como una de las dimensiones clínicas más relevantes de la experiencia del dolor (Frampton y Hughes-Webb, 2011). La importancia de la evaluación de la intensidad del dolor en los hospitales de EE.UU fue reconocida en 1999 por la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO), al establecer que la valoración del dolor fuera considerada la quinta constante vital, que

debe quedar registrada periódicamente en la historia clínica del paciente durante todo el ingreso hospitalario (Lanser y Gesell, 2001).

Para medir la intensidad del dolor de una forma fiable y válida, se utilizan escalas unidimensionales donde los pacientes pueden calificar y registrar su dolor. Estas escalas reflejan una única característica del dolor, ya sea intensidad, localización, tipo, duración, frecuencia, irradiación, etc. Las más utilizadas son: la escala de medición numérica (NRS o *Numerical Rating Scale*), la escala visual analógica (EVA, o en inglés *Visual Analogue Scale*) y la escala de medición verbal (VRS, del inglés *Verbal Rating Scale*). La intensidad se registra en forma de graduación, es decir, en un extremo de la escala se sitúa la ausencia total de dolor y a medida que nos desplazamos por la escala la intensidad del dolor aumenta gradualmente hasta llegar al extremo opuesto, donde el dolor sería el máximo posible.

Las escalas numéricas (NRS) se representan en una línea dividida con marcadores numéricos (Downie y cols., 1978). La más habitual es la NRS-11, que está dividida en 11 segmentos, desde el 0 identificado como “Sin dolor” hasta el 10 que significa “Peor dolor posible” (**Figura 24**). Existen variaciones de la NRS (NRS-6, -7, -20, -21, -101) según el número divisiones en la línea que puede seleccionar el paciente. No hay evidencia definitiva sobre si un mayor número de divisiones refleja una medida más precisa (Jensen y cols., 1994); sin embargo escalas con dos, tres o cuatro categorías parece que proporcionan peores resultados (Preston y Colman, 2000). Las NRS son fáciles de utilizar por los pacientes, con una tasa de fallo de tan solo del 2%, y fáciles de evaluar (Kremer y cols., 1981). Según la clasificación comentada anteriormente la NRS es una escala cuantitativa de intervalo con valores discretos.

Sin dolor										Peor dolor posible
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

**Figura 24.** Escala numérica 0-10 (NRS 0-11). Adaptado de Williamson y Hoggart (2005) .

La EVA (Scott y Huskisson, 1976) consiste en una línea continua de 10 cm (EVA-10 o EVA-100 si se expresa en mm) y a diferencia de la NRS no presenta delimitaciones numéricas. Generalmente está enmarcada entre los descriptores verbales “Sin dolor” y “Peor dolor posible” (**Figura 25**). El paciente debe marcar sobre la línea el punto que mejor describa la intensidad de su dolor. Para puntuar la intensidad, es decir, darle un

## I. Introducción

valor numérico, el investigador o personal sanitario mide la distancia desde el extremo “Sin dolor” hasta la marca que ha introducido el paciente. Esta distancia (en mm o cm) proporciona el resultado numérico de la EVA. La EVA se representa sobre papel, aunque a menudo se encuentra en forma de regla de plástico o metal. La EVA se considera una escala cuantitativa de intervalo con valores continuos.



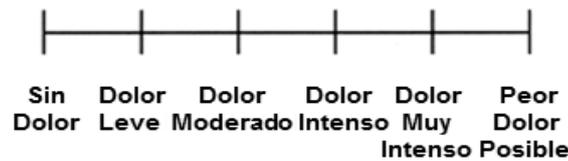
**Figura 25.** Escala Visual Analógica (EVA). Adaptado de Williamson y Hoggart (2005).

Las EVA son fáciles de utilizar y valorar, son independientes del idioma (se adaptan a cualquier idioma con una traducción mínima) y proporcionan muchos valores o puntos dónde marcar la respuesta. Son más precisas que las escalas cualitativas y más sensibles a los cambios. Las EVA pueden ser difíciles de utilizar en algunos pacientes como niños, ancianos, pacientes muy enfermos o discapacitados ya que se necesita una cierta concentración y coordinación para responderlas.

Por tanto, la diferencia principal entre los resultados que podemos obtener mediante estas dos escalas, es que con la NRS los pacientes responden con valores (*números*) discretos (0, 1, 2, etc.), mientras que con una EVA podemos obtener valores continuos (con decimales: 1,5, 1,6, etc.) dependiendo de la precisión con la que midamos la marca de los pacientes sobre la escala. Desde el punto de vista de su evaluación y análisis estadístico, los resultados de estas escalas no siempre siguen una distribución normal, por lo que hay que recurrir a pruebas estadísticas no paramétricas.

En las escalas verbales (VRS), el paciente indica la descripción que mejor define la intensidad de su dolor a partir de unos adjetivos anotados en la escala (**Figura 26**). Son por tanto escalas cualitativas ordinales. Hay variaciones según el número (normalmente entre cuatro y siete) y el significado de los indicadores, sin que exista por ahora un estándar establecido. Estas escalas son útiles en la práctica clínica por su facilidad de uso pero ofrecen unas posibilidades de análisis estadístico más limitadas comparadas con la EVA y la NRS, ya que al ser una escala categórica no aporta resultados numéricos. Se pueden sin embargo extrapolar valores numéricos de estas escalas si los descriptores verbales tienen asignado un número. Los inconvenientes radican en que son dependientes del idioma (nivel de comprensión, traducciones, etc.), el número de categorías varía según el estudio, por lo que los resultados no son comparables, y

algunos pacientes pueden tener dificultades para escoger la descripción exacta de su dolor. Según la clasificación antes comentada son escalas cualitativas ordinales.



**Figura 26.** Escala verbal con 6 indicadores de intensidad.

Una variación de las VRS son las escalas faciales (Wong y Baker, 2001) o “Escala de caras”, donde los indicadores verbales se sustituyen por caras con distintas expresiones. Esta escala se utiliza generalmente en pediatría (a partir de los 3 años), en pacientes de edad avanzada y en pacientes con deterioro cognitivo. Las caras sonrientes indican ausencia de dolor, y a medida que aumenta la intensidad cambia la expresión de los rostros. Al igual que con las escalas verbales, las escalas faciales dan menos opciones para el análisis estadístico pero en el ámbito clínico sirven para obtener información rápida de pacientes que de otra manera no podrían indicar su dolor.

En algunas ocasiones, al paciente se le pregunta directamente sobre la intensidad del dolor sin la ayuda de soporte físico (papel, regla, etc.), utilizando una escala oral. De esta manera si le preguntamos al paciente que nos dé una respuesta numérica (intensidad del dolor del “0 al 10”); en estos casos se está utilizando una escala numérica verbal (VNRS, *Verbal Numerical Rating Scale*). De la misma manera, podemos utilizar una escala categórica verbal para preguntar al paciente si sufre dolor “leve”, “moderado” o “intenso”. La utilización de escalas orales está muy extendida por su sencillez, pero es poco precisa. En pacientes postquirúrgicos, nuestro grupo de investigación pudo observar que cuando los pacientes respondían verbalmente sobre la intensidad de su dolor mediante una VNRS-11, indicaban una mayor intensidad (hasta tres puntos al comparar las medianas), que cuando respondían sobre papel (García-López y cols., 2011a). En el estudio, evaluamos las respuestas de 52 pacientes utilizando una NRS-11 sobre papel (cuestionarios Pain-Out) y las comparamos con las respuestas de esos mismos pacientes recogidas verbalmente (VNRS-11) por el personal de la Unidad de Hospitalización y de la Unidad de Dolor Agudo. Nuestro análisis mostró que existe disparidad en los resultados, tal como observaron otros autores al comparar la evaluación verbal y la numérica realizada por el propio paciente (Holdgate y cols., 2003). Es posible que cuando los pacientes valoran su dolor y registran el resultado sobre papel, puedan ponderar mejor sus respuestas, sin estar sometidos a la influencia del personal sanitario. Por ello nos

## I. Introducción

inclinamos a utilizar siempre escalas numéricas en soporte físico (p. ej. papel, tableta electrónica).

Varios autores han mostrado que las escalas del dolor EVA, NRS y VRS son válidas, fiables y apropiadas para la medición de la intensidad del dolor en la práctica clínica (Ferreira-Valente y cols., 2011; Williamson y Hoggart, 2005; Svensson, 2000). Existe además una excelente correlación ( $r = 0,94$ ) entre los resultados obtenidos mediante una NRS y la EVA (Bijur y cols., 2003), sugiriendo que ambas son apropiadas para la medición de la intensidad del dolor. Sin embargo la EVA presenta una mayor tasa de fracasos, ya que entre un 7-11% de pacientes son incapaces de utilizar la EVA o la encuentran confusa (Bijur y cols., 2003; Kremer y cols., 1981). Aunque muchos pacientes prefieren la escala verbal (VRS) por su simplicidad, ésta presenta menos sensibilidad, es decir, que un pequeño cambio en la intensidad del dolor observado mediante una EVA o NRS, puede no reflejarse en una VRS. Esta falta de sensibilidad puede conducir a la infravaloración de cambios en la intensidad del dolor (Jensen y cols., 1994).

Las mismas escalas (EVA, NRS, VRS) se pueden utilizar para medir otras dimensiones del dolor (aparte de la intensidad), como puede ser el alivio, la frecuencia de aparición, la eficacia del tratamiento, la ansiedad, la respuesta afectiva y además para medir otros efectos indeseados que afecte el bienestar o calidad de vida del paciente. Todo esto se puede conseguir fácilmente adaptando el texto o pregunta que acompaña la escala y los marcadores verbales que la rodean. Por otra parte, cuando una NRS no es suficiente para responder la pregunta, se recurre a escalas categóricas (p. ej. para definir el tipo dolor) o incluso representaciones del cuerpo humano si nos interesa ver la localización del dolor.

La confluencia de varias preguntas realizadas a un mismo paciente, en un mismo estudio, conforma un cuestionario, por ejemplo el cuestionario Pain-Out, que ha sido utilizado para llevar a cabo el presente trabajo.

### 5.3. Cuestionarios de dolor

Los cuestionarios son pruebas (*test*) multidimensionales ya que evalúan simultáneamente distintos aspectos o características del dolor (Hawker y cols., 2011). Existen varios cuestionarios validados y estandarizados, como el *Brief Pain Inventory* (BPI) (Cleeland y Ryan, 1994). El BPI mide la intensidad y el alivio del dolor (dimensión sensorial), sus características, la interferencia del dolor en la actividad diaria del paciente (capacidad de

caminar, sueño, humor, etc.) y la percepción que tiene el paciente de la causa del dolor. El cuestionario lo completa el propio paciente y contiene 18 preguntas, la mayoría sobre una NRS-11, una pregunta categórica sobre la presencia de dolor (Si/No), y una figura del cuerpo humano para situar el área donde se manifiesta el dolor. Aunque inicialmente se desarrolló para evaluar el dolor oncológico, actualmente se emplea para la evaluación clínica del dolor crónico y en todo tipo de estudios epidemiológicos y de investigación sobre dolor crónico, habiendo sido validado en distintos idiomas (Keller y cols., 2004). El BPI es una herramienta potente que ha demostrado tanto fiabilidad como validez en varias culturas e idiomas.

Otro ejemplo es el *McGill Pain Questionnaire* (MPQ) o *McGill Pain Index* (Melzack, 1975), que es también un cuestionario multidimensional autocompletado, que ofrece una buena descripción de la calidad y la intensidad del dolor. En su versión abreviada (*McGill Short Form* o *SF-MP*, Melzack, 1987) contiene 11 preguntas categóricas que evalúan el componente físico y sensorial del dolor, y 4 preguntas que valoran el componente emocional (afectivo); incluye también una EVA que evalúa la intensidad del dolor y una figura humana en la que el paciente debe señalar la localización del dolor. Cada una de las respuestas categóricas tiene un valor asignado (0 = no respondido, leve = 1, moderado = 2 e intenso = 3) y al sumar todas las respuestas se obtiene una puntuación global. Cuanto mayor es esta puntuación global peor es el dolor que sufre el paciente.

Por su relevancia para el presente trabajo comentaremos también las principales características del *American Pain Society-Patient Outcome Questionnaire* (APS-POQ) (Bond y cols., 1991), sobre el cual se basa el cuestionario Pain-Out utilizado en el presente estudio. Elaborado y presentado en 1991, formaba parte de un programa de control y mejora de calidad para el tratamiento del dolor agudo y oncológico, en las organizaciones sanitarias de EEUU. Con los años ha sufrido varias modificaciones hasta convertirse en el APS-POQ-R (*APS-POQ Revised*) actual (Gordon y cols., 2010). Es un test con una elevada eficacia y una consistencia interna demostrada en múltiples estudios realizados durante los últimos 20 años. El cuestionario contiene 12 preguntas con varias subpreguntas que interrogan al paciente sobre la calidad del tratamiento del dolor recibido. Las preguntas están agrupadas en bloques o secciones que evalúan (1) la intensidad del dolor y el alivio; (2) la interferencia del dolor con las ciertas actividades como el sueño y el nivel de estrés emocional del paciente; (3) los efectos adversos del tratamiento; (4) la información recibida sobre el tratamiento; (5) la participación en la toma de decisiones sobre el tratamiento analgésico y (6) el uso de métodos analgésicos no farmacológicos. A partir del APS-POQ-R se desarrolló el cuestionario del proyecto Pain-

## I. Introducción

Out llamado *International Pain Outcomes Questionnaire* (IPOQ) que hemos utilizado en el presente estudio para la recogida de datos (Anexo 1). El proceso de adaptación del APS-POQ-R al IPOQ se detalla en el Apartado 7.3 de esta Introducción.

## 6. Ensayos clínicos y estudios observacionales

### 6.1. Ensayos clínicos

Según el RD 223/2004 de 7 de febrero de 2004, por el que se regulan los ensayos con medicamentos, un ensayo clínico es toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

Dentro de los diferentes tipos de ensayos clínicos, los ensayos clínicos aleatorizados (RCT de *Randomized Clinical Trial*) se han considerado durante mucho tiempo el *gold standard* para evaluar la seguridad y eficacia de un tratamiento utilizando preguntas muy específicas sobre el mismo. Se conocen como *gold standard* no porque sean la prueba perfecta, sino porque son la mejor prueba disponible bajo unas condiciones preestablecidas (Versi, 1992).

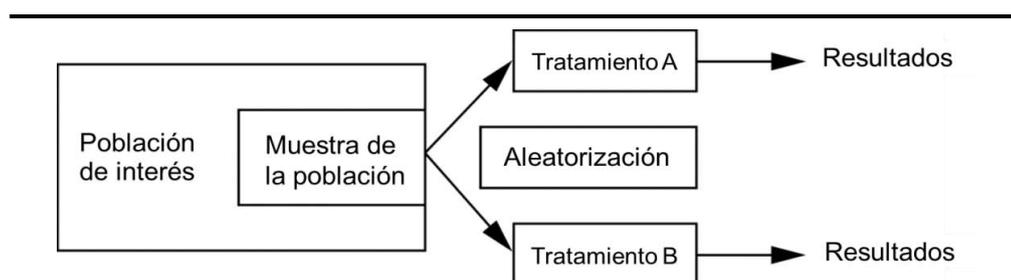
Los primeros RCT se llevaron a cabo en los años 1940, al investigar una cura para la tuberculosis (Medical Research Council Investigation, 1948); en esa época surgió la idea de aleatorizar a los pacientes que reciben el tratamiento. Partiendo de una muestra de un centenar de pacientes infectados con tuberculosis, se decidió probar si el antibiótico estreptomycin (grupo con tratamiento) ofrecía alguna ventaja terapéutica respecto a los pacientes que solo se les prescribió reposo en la cama (grupo control). Dado que todos los participantes tenían unas características parecidas, se decidió administrar aleatoriamente estreptomycin a la mitad de ellos. Se diseñó un sistema de aleatorización que constaba de unos sobres cerrados, que contenía una carta con una letra “S” (*Streptomycin*) o “C” (*control*), estos sobres se entregaban aleatoriamente a cada participante.

El epidemiólogo Bradford Hill, colaborador de los primeros RCT para tratar la tuberculosis, definió un ensayo clínico como “un experimento cuidadosamente y éticamente diseñado con el fin de poder contestar a preguntas concretas formuladas previamente”. En su forma más rigurosa, exige grupos equivalentes de pacientes tratados

al mismo tiempo de distintas maneras. Estos grupos se forman mediante asignación al azar de los pacientes a uno u otro tratamiento” (Hill, 1966).

Así, para llevar a cabo un RCT se selecciona una muestra de individuos de la población general que posean las mismas características en lo que respecta sus rasgos demográficos, patología, etc. (**Figura 27**). A continuación, la muestra se divide de manera aleatoria, en dos o más grupos de tratamiento (brazos del estudio). Uno de los grupos recibe el tratamiento a investigar (activo) y el otro recibe otro tratamiento, en muchos casos un placebo (grupo control); ambos grupos se tratan y examinan de manera idéntica durante un determinado periodo de tiempo. Al finalizar el estudio se analizan los resultados para establecer si hay diferencias significativas. Dado que ambos grupos se han tratado de manera idéntica (aparte de la intervención recibida), cualquier diferencia en los resultados se puede atribuir a la terapia en estudio (Akobeng, 2005).

En un esfuerzo para impulsar la estandarización del diseño y mejorar la calidad de la divulgación de los RCT, un grupo de especialistas desarrolló la declaración CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), una guía de 22 puntos, para autores, editores, revisores y lectores en general (Begg C y cols., 1996), que fue actualizada en 2001 y 2010 (Moher y cols., 2001; Schulz y cols., 2010). Tras su publicación en 1996, múltiples editores y grupos de investigación adoptaron la guía CONSORT que considera los ensayos clínicos controlados, aleatorizados, enmascarados y doble ciego, como la metodología óptima o más adecuada para establecer la eficacia terapéutica de un tratamiento.



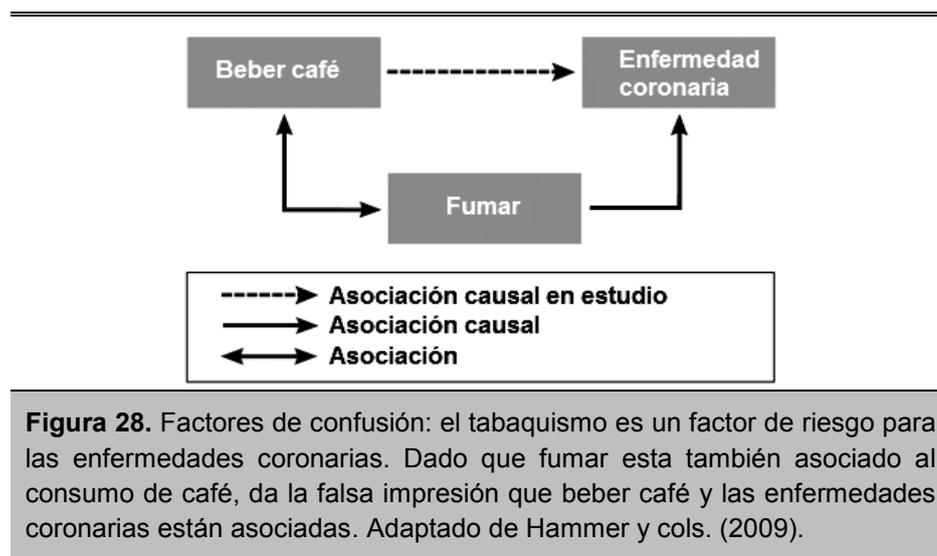
**Figura 27.** Estructura básica de un ensayo clínico controlado (RCT).  
Adaptado de Akobeng (2005).

### 6.1.1. Ventajas y limitaciones de los RCT

Uno de los factores importantes en los RCT es la distribución de los pacientes al azar, que asegura la asignación imparcial del tratamiento. El objetivo de la aleatorización es eliminar el sesgo de selección y buscar un equilibrio entre los factores de confusión

## I. Introducción

conocidos y desconocidos, con el fin de obtener un grupo control lo más similar posible al grupo de tratamiento. El sesgo de selección es un error sistemático en la creación de los grupos de estudio. Puede ocurrir que los grupos difieran entre sí en sus características basales, ya sea por el sistema de selección o por cómo los sujetos han sido asignados a cada grupo. También puede ocurrir que los sujetos seleccionados no sean una representación fiel de la población de estudio, por ejemplo si se excluyen pacientes con alto riesgo de reacciones adversas, niños, ancianos, fumadores, mujeres embarazadas, pacientes con múltiples comorbilidades y aquellos con posibles interacciones medicamentosas. Este sesgo de selección afecta negativamente a la aplicación y generalización de los resultados del RCT a la práctica clínica. Los llamados factores de confusión son variables externas al tratamiento que se está evaluando y anteriores a la exposición. Su presencia produce sesgos en la relación de la variable dependiente e independiente, que en la mayoría de casos se pueden controlar o eliminar mediante la aleatorización de los pacientes. Un ejemplo clásico de un factor de confusión se muestra en la **Figura 28**. En este experimento ficticio se observa una asociación entre quienes habitualmente toman café y la enfermedad coronaria, apareciendo el tabaquismo como factor de confusión. Fumar se sabe que ocasiona enfermedades coronarias, y los bebedores de café (al menos históricamente) son más propensos a fumar. Sin embargo, fumar no induce al consumo de café. Por lo tanto, aunque el consumo de café no causa cardiopatías, el hecho de no tener en cuenta el tabaquismo entre los que beben y no beben café resulta en una falsa asociación y una conclusión incorrecta.



Existen ensayos clínicos o estudios abiertos donde los participantes conocen a que grupo de tratamiento están asignados, pero lo más habitual es que el tipo de tratamiento permanezca oculto; son los estudios enmascarados a simple ciego, a doble ciego o a

triple ciego (Day y Altman, 2000). En los RCT a simple ciego los pacientes desconocen el grupo (tratamiento activo o placebo) al que han sido asignados mientras que en los estudios a doble ciego tanto el personal clínico como los pacientes desconocen el grupo al que pertenece un sujeto. Los estudios a doble ciego evitan el llamado sesgo de evaluación, dado que habitualmente tanto pacientes como investigadores tienden a sobrevalorar los resultados obtenidos con las terapias experimentales. Así por ejemplo, si los pacientes de un ensayo creen que están recibiendo un nuevo y costoso tratamiento, pueden indicar mejores resultados de lo que realmente tienen. De igual forma, un investigador que espera que un tratamiento en particular sea más eficaz que otro, puede ver alterada (involuntariamente) su percepción de los resultados. Por último, en los estudios a triple ciego, además del sujeto de estudio y el investigador, el analista de los resultados desconoce el tratamiento que reciben los pacientes; son estudios pocos habituales, pero permiten reducir aún más la posibilidad de sesgos (Aliaga y cols., 2002). El enmascaramiento no siempre es posible o necesario y hay ocasiones en que puede obviarse, por ejemplo, cuando existen riesgos innecesarios para los pacientes o cuando es imposible ocultar los efectos de uno de los tratamientos.

Los RCT también presentan limitaciones que pueden ser de principio, es decir, las limitaciones propias del método, o limitaciones del procedimiento, relacionadas con la forma o manera en que se realizó el ensayo (Roder y cols., 2006). Si bien las limitaciones de principio son difíciles de resolver, debería ser posible superar las limitaciones de procedimiento. Un ejemplo de una limitación en el procedimiento surge cuando los sujetos escogidos para el estudio no son representativos de la población de estudio (p. ej., son jóvenes y saludables) o cuando el marco en el que se administran los tratamientos del RCT difiere significativamente de los parámetros habituales de la práctica clínica (sesgo de ejecución). Estas limitaciones debilitan la validez externa de los RCT. En cuanto a las llamadas limitaciones de principio, existen diversas razones por las cuales no sería adecuado o ético llevar a cabo un RCT. Pueden existir obstáculos culturales, éticos o sociales (p. ej., sería poco ético exponer a individuos al consumo de alcohol a largo plazo). Por otra parte, un RCT con placebo podría no ser apropiado en enfermedades en las que el tratamiento induce una disminución de la mortalidad. Tampoco cuando ya existen datos suficientes obtenidos de estudios observacionales utilizando cohortes, o cuando el número de pacientes necesarios para obtener resultados concluyentes es muy elevado, o es una enfermedad rara (prevalencia <5 por 10.000 habitantes). Se considera también que la experimentación puede ser inadecuada cuando el resultado de la intervención depende de actividades del proveedor de cuidado, tales

## I. Introducción

como la cirugía o fisioterapia. En estos casos, los estudios observacionales son a menudo preferibles.

Otra limitación de los RCT es la dificultad de evaluar los efectos indeseables del tratamiento, ya que por lo general se centran en los efectos positivos (Sanson-Fisher y cols., 2007). Este hecho está en relación a su baja prevalencia y a que a veces no aparecen en el marco de tiempo del estudio (son muy raros y/o aparecen después). Algunas intervenciones o tratamientos de estudio requieren ser utilizados durante un largo periodo de tiempo para que se pueda medir un efecto. Las dificultades para mantener la aleatorización por un periodo prolongado, en muestras grandes, son múltiples y entre ellas la financiación para el seguimiento a largo plazo es especialmente difícil si no se consiguen resultados inmediatos.

Por lo general los RCT tienen un coste elevado. Muchas veces los gastos se cuentan en millones de euros, sobre todo si se trata de RCT multicéntricos (internacionales) con muestras grandes de pacientes. La mayoría de estos estudios recuperan beneficios, aunque esto suele ocurrir de manera indirecta, como una mejora en la salud pública general, por ejemplo, al reducir el uso de tabaco o alcohol. Otros inconvenientes que se mencionan a menudo en la literatura están relacionados con los conflictos de interés. Las relaciones entre la industria, los investigadores científicos y las instituciones académicas están muy extendidas y se ha observado que estos vínculos (conflictos de interés) pueden influir aspectos importantes de la investigación biomédica (Bekelman JE y cols., 2003). En esta línea, es interesante mencionar que se ha observado que los RCT financiados por la industria *"tienen más probabilidades de estar asociados con resultados estadísticamente significativos a favor de la industria"* (Bhandari y cols., 2004).

### 6.2. Estudios observacionales

Según la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre de 2009, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, el término estudio observacional hace referencia a "cualquier estudio en el que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. En estos estudios, la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no está decidido de antemano en el protocolo del ensayo, sino que está determinada por la práctica habitual de la medicina; por tanto, la decisión de prescribir un determinado medicamento estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. En los estudios

observacionales, no se aplica a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual en la práctica clínica y se utilizan métodos epidemiológicos para el análisis de los datos registrados. Quedan incluidas en esta definición las entrevistas, los cuestionarios y las muestras de sangre extraídas de pacientes bajo tratamiento farmacológico".

Dentro de los estudios observacionales existen tres categorías principales: estudios de cohortes, estudios de casos y controles, y estudios transversales (Yang y cols., 2010)

Los estudios de cohortes (retrospectivos o prospectivos), tienen por objetivo medir la causalidad entre factores de riesgo y la enfermedad a estudiar, y se llevan a cabo comparando dos o más grupos de estudio. Se entiende como cohorte un grupo de sujetos que comparten alguna característica común (p. ej., mismo tratamiento, mismo tipo de cirugía, edad, exposición a un tóxico). Los estudios de cohortes son adecuados para examinar exposiciones poco comunes o los efectos adversos de una sola exposición.

En un estudio de cohortes retrospectivo la exposición y la aparición de la enfermedad son anteriores al inicio del estudio. Por lo tanto, se conserva la secuencia temporal de los acontecimientos (exposición, resultado, estudio). El usar estudios de cohortes históricos presenta las ventajas que son eficientes, relativamente baratos y permiten la disponibilidad de los datos de forma inmediata. Para elaborarlos se recoge la información necesaria de las historias clínicas de los sujetos o, en ocasiones, pueden utilizar datos recogidos en otros estudios para responder a una nueva pregunta o cuestión. En cambio, en los estudios de cohortes prospectivos o de seguimiento, el planteamiento del estudio es anterior a la aparición de la enfermedad. En estos estudios cuando se sospecha que una exposición (p. ej. tabaco, contaminantes) puede desencadenar una enfermedad, se empieza el seguimiento de dos cohortes (expuestos y no-expuestos) durante un periodo de tiempo, y se espera a la aparición de la enfermedad. Son estudios costosos (tanto en tiempo como en recursos), pero ofrecen resultados consistentes con una probabilidad de sesgo pequeña. Un ejemplo clásico de estudio de cohortes prospectivo es el estudio Framingham, en el cual se hizo un seguimiento durante muchos años (desde 1948 hasta la actualidad) de un grupo numeroso de pacientes y sus descendientes (más de quince mil) para identificar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Mahmood y cols., 2013).

Los estudios de casos y controles son por lo general retrospectivos y están orientados a identificar factores que podrían contribuir a la aparición de una determinada patología o condición médica. En estos estudios se recoge una muestra de individuos con un

## I. Introducción

parámetro/enfermedad (caso) y se compara con otra muestra que no lo presenta (control). La dificultad estriba en que es preciso asegurarse que tanto casos como controles sean iguales entre ellos (menos en la enfermedad en cuestión), y a la vez, sean representativos de la población general. También, debido a que son estudios retrospectivos, existe la posibilidad de un sesgo de memoria, cuando los individuos dan respuestas erróneas porque se les pregunta por acontecimientos pasados. Este tipo de ensayos se utilizan para investigar enfermedades raras, o como estudios preliminares cuando se desconoce si existe asociación entre un factor de riesgo y una enfermedad.

Los estudios transversales (o de prevalencia) son estudios epidemiológicos descriptivos que permiten estimar la magnitud y distribución de una enfermedad o de un tratamiento (intervención) en un momento específico en el tiempo. Su objetivo es proporcionar información sobre la totalidad de la población de estudio y por tanto implican la recogida de datos de una población, o un subconjunto representativo. Son estudios en los que las exposiciones a un tratamiento (p. ej. medicación, cirugía) y los resultados se obtienen simultáneamente. En el campo de la medicina se utilizan para evaluar la prevalencia de enfermedades agudas o crónicas, o para responder a preguntas sobre las causas de la enfermedad o los resultados de la intervención. Los estudios transversales sirven para determinar la asociación entre los factores de riesgo y la prevalencia de la enfermedad en la población seleccionada (Mann, 2003). Su principal limitación es que el muestreo se lleva a cabo en un momento concreto en el tiempo, sin un seguimiento a largo plazo, por lo que puede ser difícil o imposible inferir una causa-efecto en determinadas intervenciones o enfermedades. Muchos estudios transversales utilizan cuestionarios y pueden ser propensos al sesgo de respuesta, donde los individuos responden erróneamente porque no entienden la pregunta (p. ej. preguntas difíciles, ambiguas, mal redactadas). Este tipo de estudio también puede estar sujeto a sesgos de memoria al preguntar por acontecimientos pasados.

En el año 2007 se publicó la guía STROBE (Vandenbroucke y cols., 2007), para proporcionar unas bases y protocolos estándar para realizar estudios observacionales. Esta guía contiene 22 puntos relacionados con distintos aspectos del estudio (p. ej. selección de pacientes, recogida de datos, análisis estadístico, tamaño de la muestra) que facilita que los resultados sean comprensibles y generalizables.

### **6.2.1. Ventajas y limitaciones de los estudios observacionales**

Aunque los estudios observacionales no pueden proporcionar o dar una causalidad irrefutable entre un tratamiento y un resultado concreto, se consideran adecuados para la

investigación médica porque ofrecen información sobre la práctica clínica real. Pueden detectar los beneficios y riesgos de ciertos tratamientos en la población general y ayudan a proponer hipótesis para experimentos posteriores. Son más fáciles de realizar y prácticos que los RCT, ya que requieren menos recursos y la cooperación de los sujetos es menos necesaria. Los resultados pueden ser aplicados a grandes poblaciones geográficas o demográficamente definidas (son más generalizables), lo que hace que estos estudios sean apropiados para establecer objetivos de salud pública orientados a una determinada acción (Yang y cols., 2010).

Los estudios observacionales pueden proporcionar datos relevantes sobre la eficacia de los tratamientos. Así por ejemplo, Concato y cols. (2000) compararon los resultados de los RCT y de los estudios observacionales publicados sobre los mismos temas clínicos, observando que los resultados son muy similares. El análisis demostró que en comparación con los RCT, los estudios observacionales bien diseñados no sobrestiman la magnitud de los efectos del tratamiento. Estos resultados han sido confirmados por otros investigadores (Benson y Hartz, 2000).

En el diseño de un estudio observacional los criterios de inclusión deben ser lo suficientemente amplios para que la población de estudio sea representativa de la población general. Es decir, los estudios observacionales son menos selectivos en el reclutamiento de pacientes que los RCT y generalmente, incluyen sujetos que no están representados en los RCT; por ejemplo, pacientes con comorbilidades, que recibieron múltiples tratamientos farmacológicos, o que los investigadores piensan que es poco probable que se adhieran a los protocolos de tratamiento.

Otra ventaja de los estudios observacionales es que son mucho menos costosos (por participante) que los RCT, y por lo tanto es posible incluir más participantes. Esto proporciona una elevada potencia estadística y la capacidad para revelar efectos indeseados poco frecuentes, que no serían detectadas mediante RCT.

Los principales inconvenientes de los estudios observacionales incluyen un escaso control sobre la influencia de los factores de confusión, sobre las variables del estudio y sobre los resultados. Debido a la falta de intervención por parte del investigador, cada estudio observacional tiende a ser único, siendo difícil que los resultados puedan ser reproducidos por otros grupos de investigadores. Por ejemplo, en un estudio observacional llevado a cabo en el Hospital A, con una muestra X de pacientes se pueden obtener unos resultados difícilmente reproducibles de forma idéntica en el Hospital B. Esto se debe a que los pacientes de ambos estudios tendrán características

## I. Introducción

diferentes y los procedimientos médicos se realizaran de formas distintas (técnicas aplicadas, medicamentos, etc.). Por ello, en la práctica, es más fácil repetir un RCT, donde todas estas variables están controladas.

Debido a las características del diseño de los estudios observacionales (p. ej., la falta de aleatorización) pueden presentar sesgos relacionados con la selección, la información (o medición) y/o los factores de confusión (Grimes y Schulz, 2002a, 2002b). El sesgo de selección se produce cuando los grupos de sujetos que participan en el estudio no son similares entre sí. Por ejemplo, cuando el grupo de sujetos expuestos y no expuestos difieren en aspectos importantes además del nivel de exposición. Por lo general, este sesgo se reduce a medida que aumenta el tamaño de la muestra. El sesgo de información (Hammer y cols., 2009) aparece si se evalúan incorrectamente las características individuales, los factores de riesgo, la exposición o la enfermedad que se está estudiando. Los errores en la medición pueden aparecer por varias causas siendo las más importantes el azar, la imprecisión del instrumento de medida, el procedimiento de medición, o cuasas relacionadas con el investigador, entre otras. Este sesgo incluye el sesgo del entrevistador que ocurre por ejemplo, cuando el entrevistador interactúa con los pacientes bajo tratamiento con más empatía que con los sujetos control. Este tipo de sesgo se puede evitar con entrevistas estandarizadas y la formación específica de los investigadores. Como ya hemos comentado, en los estudios retrospectivos también puede aparecer sesgo de memoria cuando se utilizan cuestionarios cuyas preguntas hacen referencia a eventos pasados, o un sesgo de respuesta si las preguntas son complejas o ambiguas. Estos problemas se pueden prevenir en parte con una buena planificación, y en ocasiones se pueden corregir durante la evaluación estadística posterior. Finalmente, el sesgo provocado por los factores de confusión, igual que ocurre con los RCT, puede afectar los resultados de los estudios observacionales. Este sesgo se puede prevenir antes (durante el diseño) o después (mediante el análisis estadístico) de llevar a cabo el estudio (LaMorte y Sullivan, 2013). Por ejemplo, si durante el diseño del estudio sospechamos que el tabaquismo puede ser un factor de confusión, lo habitual sería reclutar solo pacientes no-fumadores. Esta restricción podría aumentar la validez interna de un estudio observacional a costa de una validez externa (generalización) más pobre. Otra forma de evitarlo sería con un sistema de emparejamiento (*matching*), mediante el cual se reclutarían el mismo número de fumadores y no-fumadores y se distribuirían uniformemente entre los grupos con tratamiento y control.

Dado que en los estudios observacionales no se tiene un control directo sobre los factores del tratamiento, tienen especial interés las técnicas de análisis estadístico que

permiten ajustar los factores de confusión. Una de las técnicas más sencillas es estratificar los grupos del estudio, es decir crear subgrupos basados en características más concretas (p.ej. fumadores, actividad física, dieta) y comparar los resultados. Sin embargo, la estratificación requiere una muestra muy grande, ya que de otra manera los subgrupos resultan pequeños y pueden disminuir de forma importante la potencia del estudio. Por otra parte, cuando se quieren controlar simultáneamente diversos factores de confusión, el análisis de regresión de múltiples variables (o análisis multivariado) puede ser útil ya que proporciona un cierto control de la confusión cuando la estratificación fracasa debido al tamaño insuficiente de la muestra. Las técnicas multivariadas pueden controlar más variables que la estratificación. Algunos investigadores opinan que estas técnicas dificultan la comprensión de los resultados y se pierde la percepción de la utilidad de los datos (Hulley y cols., 2001).

Los resultados de los estudios observacionales que se llevan a cabo en un solo país pueden ser discutibles, ya que la práctica clínica puede variar considerablemente de un país a otro, al igual que la mezcla étnica y los recursos disponibles. Con la inclusión de varios países se consigue una imagen más precisa de cómo los resultados podrían funcionar a nivel mundial (europeo en nuestro caso), utilizando distintos protocolos médicos. De forma similar, se pueden investigar y comparar las variaciones locales en la práctica clínica de cada país, que podrían ser interesantes para estimar el rendimiento o beneficio que ofrecen.

Este Trabajo de Tesis está es un estudio observacional de cohortes prospectivo. Tiene la finalidad medir el dolor agudo y otros EA tras varios tipos de cirugía, y estudiar los factores que influyen en este dolor en 9 países de la EU. Se trata de un estudio observacional puesto que se registran los datos de la práctica clínica habitual, sin influir en ella.

El gran número de datos que suelen generar los estudios clínicos se almacenan y gestionan en bases de datos. Las bases de datos multicéntricas o multinacionales, permiten la colaboración entre varios centros e investigadores y facilitan la comparación de resultados, ya sea para investigar nuevos tratamientos, para la aplicación de nuevos protocolos o para gestión/administración.

### **6.3. Bases de datos y benchmarking**

Se entiende como base de datos una colección o compilación de datos relacionados, que se organiza de tal manera que es fácil extraer información. En los últimos 20 años existe una tendencia creciente en la asistencia sanitaria, al registro informatizado de datos, que cada vez está más automatizado. Esto hace que actualmente se disponga de grandes volúmenes de datos en la gestión sanitaria y la investigación clínica y epidemiológica. Las bases de datos de pacientes permiten responder a una variedad de preguntas de investigación y gestión a un bajo coste y en un periodo de tiempo relativamente corto (Takahashi y cols., 2012; Hennessy, 2006).

En la investigación clínica la información de las bases de datos se obtiene mediante estudios controlados u observacionales; ya sea utilizando las historias clínicas de los pacientes o con el registro de nuevos datos. Una vez los datos están registrados se pueden almacenar, distribuir y analizar fácilmente.

Las bases de datos clínicas tienen varios usos, por ejemplo realizar estudios sobre la efectividad y utilización de medicamentos en el mundo real, o investigar grandes poblaciones durante largos periodos de tiempo para la detección de efectos adversos raros. Existen además estudios de efectividad comparativa, rentabilidad económica, farmacovigilancia y la observación posterior a la comercialización de productos farmacéuticos (Chen y cols., 2011). Se estima que la tendencia de la utilización de las bases de datos en la asistencia sanitaria seguirá creciendo en los próximos años (Takahashi y cols., 2012) dada su probada utilidad, y promovido por el auge de la informatización del registro de datos de los pacientes.

Las bases de datos no están exentas de limitaciones, por ejemplo, pueden tener problemas de exactitud y precisión si ha habido un registro incorrecto de la exposición al fármaco, de los resultados o el diagnóstico. La información disponible para el análisis se limita a las variables del origen de los datos, es decir que puede faltar información para el análisis posterior de algunos aspectos. La calidad e integridad de los datos registrados puede variar según el origen (p. ej. diversos centros, investigadores) y no siempre se dispone de la historia clínica completa del paciente, o en ocasiones faltan datos (p. ej. dosis de los medicamentos administrados). La mayoría de estos inconvenientes se pueden subsanar cuando se dispone de un conjunto de datos suficientemente grande (Graham, 2009).

Una de las finalidades de las bases de datos es ayudar a tomar las mejores decisiones para la práctica clínica. Para ello lo principal es identificar cuáles son “las mejores

prácticas” y poder aplicarlas al ámbito propio. Este proceso lleva el nombre de “*benchmarking*” (Ettorchi-Tardy y cols., 2012; Lovaglio, 2012). Aunque el *benchmarking* se originó en los años 1970s para mejorar el rendimiento en la industria y la gestión empresarial, en la actualidad está ampliamente utilizado en la evaluación de la actividad asistencial y la mejora de la gestión sanitaria. Hoy en día en la práctica clínica no solo se busca el cuidado óptimo de los pacientes, sino que se exigen otros elementos como la eficiencia, la seguridad y calidad general del servicio, así como la reducción de costes. El ámbito de aplicación del *benchmarking* en la sanidad es muy amplio, y se puede aplicar a diferentes niveles, ya sea entre los diferentes servicios de un mismo hospital (*benchmarking* interno), entre hospitales o centros de investigación en una misma región (*benchmarking* externo), e incluso a nivel internacional (García-Lopez y Puig, 2011).

Se podría resumir que la utilidad del *benchmarking* es doble, por una parte afirma o asegura los puntos fuertes, es decir enfatiza las mejoras prácticas de uno mismo (de un servicio hospitalario, de un protocolo, etc.), las cuales deberían mantenerse y reforzarse en lo posible. Por otra parte detecta los puntos débiles, es decir aquellas prácticas que se deben mejorar.

En el Proyecto Pain-Out se ha construido una enorme base de datos de pacientes postquirúrgicos en Europa, centrada en los resultados de dolor. Utilizando estos datos, se puede aplicar el *benchmarking* en aquellos hospitales que registren una intensidad de dolor elevada en determinados servicios y tipos de cirugía, y mejorar sus resultados aplicando los tratamientos óptimos observados en otros hospitales (Meissner y cols., 2006). Exponemos a continuación un resumen del Proyecto Pain-Out puesto que los datos de pacientes intervenidos de PTR, la metodología y los cuestionarios utilizados en el presente estudio forman parte de este proyecto.

## **7. Proyecto Pain-Out**

El Proyecto Pain-Out, financiado por el 7º Programa Marco de la UE (Beca *FP7/2007-2013 Grant Agreement 223590*), surge de la necesidad de investigar y mejorar los resultados de dolor postoperatorio y otros EI a nivel europeo. Tiene su origen en un programa similar realizado en Alemania, denominado QUIPS (Meissner y cols., 2006, 2008) que describiremos brevemente.

### 7.1. QUIPS

El proyecto QUIPS (*Quality Improvement in Postoperative Pain Management*) es un programa multicéntrico que tiene como objetivo mejorar el tratamiento del dolor agudo en hospitales y consultorios de atención ambulatoria en Alemania. Para ello cada hospital participante recopila un conjunto estandarizado de datos sobre la calidad del tratamiento del dolor, que registran y analizan en una base de datos central. Los resultados se envían de forma inmediata a los hospitales, donde son valorados y si es necesario se mejoran los puntos más deficientes de cada centro hospitalario. Este sistema de retroalimentación basada en la web, permite un *benchmarking* interno y externo, así como un seguimiento continuo de los procesos.

QUIPS inició la recogida de datos en 1998 y en la actualidad participan más de 200 hospitales de Alemania, Austria y Suiza; habiéndose registrado más de 390.000 pacientes hasta el año 2015. La base de datos QUIPS tiene el respaldo económico del Ministerio de Salud Alemán y cuenta con el aval de varias asociaciones profesionales incluyendo la IASP (*International Association for the Study of Pain*).

El análisis de los datos almacenados en QUIPS, ha servido para corregir ciertos errores y recomendar cambios en la práctica clínica habitual. Así por ejemplo, en la fase piloto del proyecto QUIPS, cuando se habían registrado unos 1.400 pacientes en seis hospitales, se compararon los resultados obtenidos durante el primer y último trimestre del período de estudio. En primer lugar se detectaron los centros con los peores resultados de dolor, introduciendo a continuación una serie de cambios para mejorarlos, observando una mejora de los resultados postoperatorios en cuatro de los seis hospitales participantes en el estudio piloto (Meissner y cols., 2008). El programa QUIPS, ha proporcionado también información relevante está sobre los tipos cirugías consideradas más dolorosas por los pacientes (Gerbershagen y cols, 2013). La evaluación de la intensidad del dolor por el propio paciente (y no por el personal médico/enfermería) es una las principales características de los programas QUIPS y Pain-Out. El análisis de los resultados también puso en evidencia que la mayoría de pacientes intervenidos de cirugías menores, recibían dosis menores de analgésicos, aun a pesar de presentar una mayor intensidad de dolor postoperatorio. De esta forma se pudo establecer que los médicos y enfermeras en ocasiones pueden subestimar los requerimientos analgésicos de los pacientes, y que sería aconsejable desarrollar protocolos analgésicos específicos para cada tipo de cirugía.

Las publicaciones con datos del programa QUIPS hasta la fecha son muy satisfactorias (Meissner, 2011) y demuestran que los resultados postoperatorios registrados pueden ser utilizados para *benchmarking* en la práctica clínica diaria. Gracias a las herramientas aportadas por el estudio QUIPS (cuestionarios y base de datos) se ha observado un aumento en el seguimiento y el registro de la intensidad del dolor postoperatorio en los hospitales participantes. Además, se está investigado la utilización de esta metodología en otros tipos de dolor (p. ej., dolor neuropático) u otros campos de la medicina (p. ej., dolor en urgencias, en rehabilitación, etc.).

## 7.2. Pain-Out

Dado el éxito de participación, número de pacientes registrados y resultados obtenidos utilizando el programa QUIPS, los investigadores que lo diseñaron encabezados por el Prof. W. Meissner (*Friedrich-Schiller University, Jena, Alemania*), decidieron expandir el programa y sus objetivos al resto de Europa y posteriormente al resto del mundo. De esta forma surgieron los Proyectos Pain-Out y Pain-Out International (Zaslansky y cols., 2012).

En el año 2009 un consorcio formado por once hospitales en Alemania, España, Francia, Italia, Reino Unido, Rumania, Suecia, Suiza, e Israel, diseñaron el Proyecto Pain-Out. El Hospital participante Español, fue el Hospital del Mar de Barcelona (UAB), lugar donde se ha realizado el trabajo experimental de la presente Tesis Doctoral.

El objetivo principal de Pain-Out es mejorar la toma de decisiones clínicas y los resultados obtenidos en el tratamiento del dolor postoperatorio, utilizando una base de datos accesible vía web. El registro de Pain-Out permite evaluar y cuantificar los estándares de calidad en la toma de decisiones clínicas y transferir los resultados a los médicos e instituciones sanitarias. Es una herramienta que permite obtener un *feedback* y análisis continuo de la calidad de la atención asistencial de cada centro participante, identificando tanto las deficiencias como las buenas prácticas. Además ofrece la posibilidad de poner en práctica cambios en los protocolos de tratamiento y evaluar los resultados.

En el Proyecto participan expertos en varios campos: anestesia, cirugía, psicología, estadística, informática, etc. que ofrecen su experiencia y puntos de vista para desarrollar todos los aspectos de la investigación. La **Tabla 3** muestra los 11 hospitales que iniciaron el Proyecto Pain-Out y que registraron pacientes en la base de datos; así como las

## I. Introducción

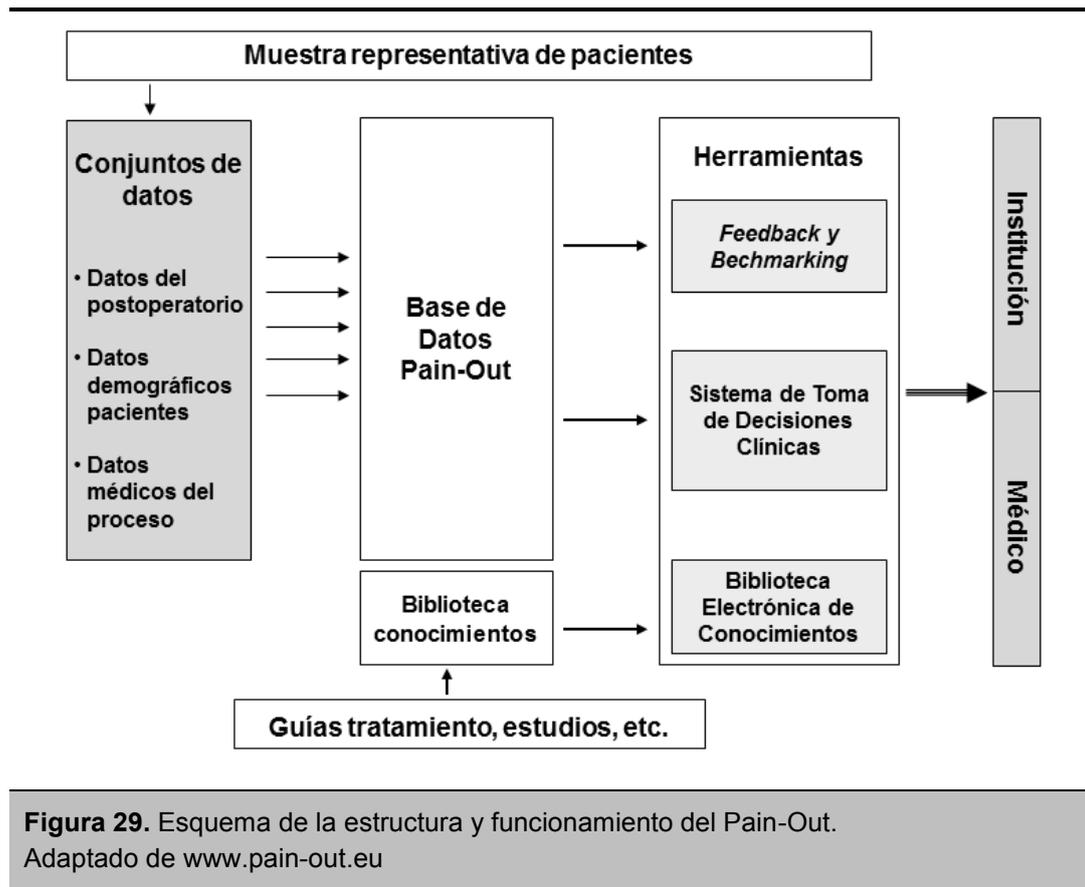
instituciones colaboradoras que desarrollaron la estructura de la base de datos y su acceso vía web y las herramientas de *feedback* y benchmarking.

**Tabla 3.** Participantes iniciales en el Proyecto Pain-Out.

<b>País</b>	<b>Participante</b>
<b>Alemania</b>	Friedrich-Schiller University Hospital, Jena
	University Hospital, Muenster
	Charité Universitaetsmedizin, Berlin
	Universitaet Leipzig (IMISE)
	TAKWA GmbH
	Saarland University Hospital, Hamburgo
<b>España</b>	Institut Municipal d'Assistencia Sanitaria (IMAS-IMIM) Hospital del Mar, Barcelona
<b>Francia</b>	Raymond Poincaré Hospital, Garches
<b>Israel</b>	Sourasky Medical Center, Tel-Aviv
<b>Italia</b>	Azienda Ospedaliera Santa Maria Degli Angeli, Pordenone
<b>Reino Unido</b>	The University of Exeter
	Queen Mary And Westfield College, University of London
<b>Rumania</b>	Spitalul Clinic Judetean De Urgenta, Cluj
<b>Suecia</b>	Mälardalen University, Västerås
	University Hospital, Örebro
<b>Suiza</b>	European Center of Pharmaceutical Medicine (ECPM), University Basel
	Luzerner Kantonsspital (Lucerna)

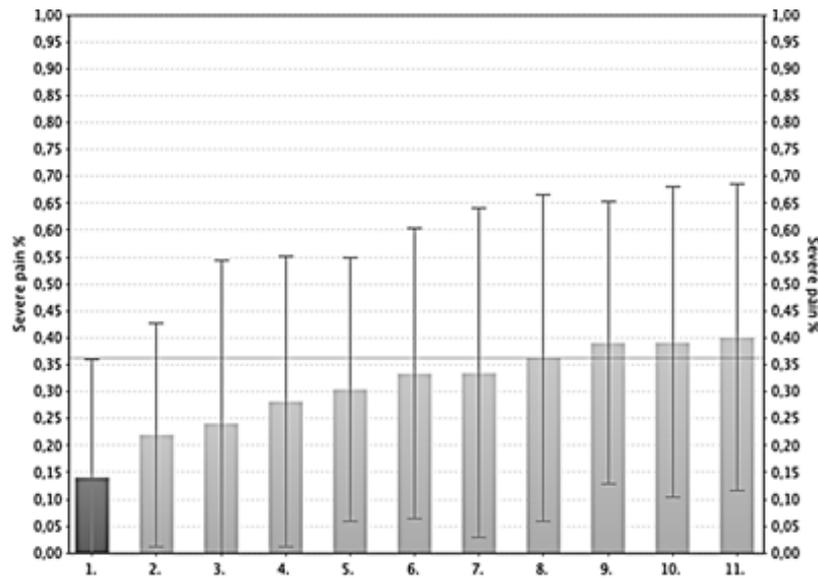
En sombreado los hospitales que registraron pacientes, el resto de centros colaboraron en el desarrollo de distintos módulos del proyecto.

En cuanto a la estructura, Pain-Out incluye tres herramientas principales dependientes de la base de datos (**Figura 29**): sistema de *feedback* y benchmarking, sistema de apoyo a la toma de decisiones clínicas y la biblioteca electrónica de conocimientos. Cada una de estas herramientas o módulos estuvo gestionada por uno de los centros participantes. La coordinación del Proyecto se realizó desde la Universidad Friedrich-Schiller de Jena, en Alemania.



El sistema de retroalimentación (*feedback*) y *benchmarking* de la información, proporciona de forma continuada a los centros participantes, datos actualizados sobre la calidad de la atención médica que reciben sus pacientes en el postoperatorio, comparándolos con la atención que reciben en otras instituciones. De esta forma, se identifica la “mejor práctica clínica” a nivel europeo. La **Figura 30** muestra un ejemplo de *feedback* obtenido de la web de Pain-Out. En este caso se ha buscado una comparativa de la variable “porcentaje de tiempo con dolor intenso” registrado por los pacientes en los 11 centros participantes. El gráfico muestra la media de cada centro  $\pm$  la desviación estándar y una línea con la media global. Los datos se muestran de manera anónima, menos para el centro que realiza la consulta que aparece resaltado en gris oscuro. Los resultados que se muestran en la **Figura 30** se pueden obtener para todas las respuestas del cuestionario (dolor, EA y satisfacción) y delimitarlas según diversos parámetros (p. ej., tipo de cirugía, fecha, edad, sexo, peso). Esta información no es un análisis estadístico, tan solo una muestra comparativa de los resultados. Para poder realizar un análisis estadístico más complejo se debe descargar un extracto de la base de datos con los datos crudos y elaborar el análisis con el software estadístico oportuno.

## I. Introducción

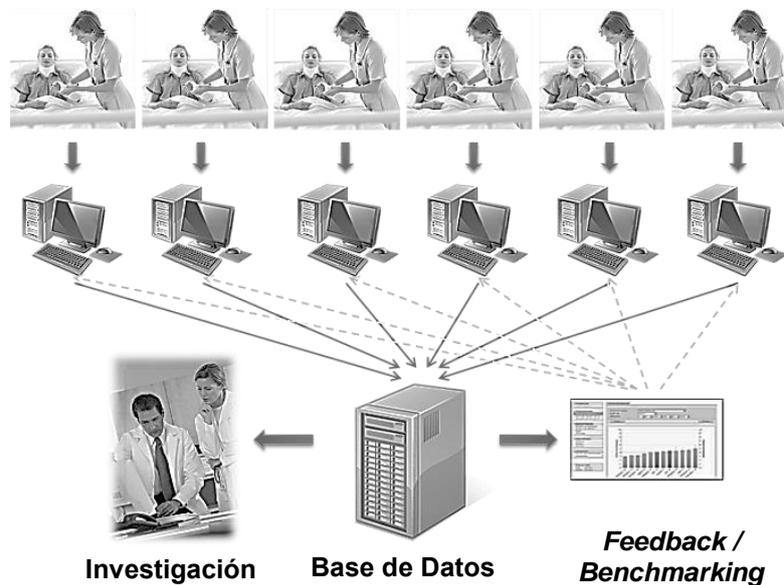


**Figura 30.** Ejemplo de *feedback* obtenido de la base de datos Pain-Out. Respuestas sobre la pregunta “porcentaje de tiempo con dolor intenso”; cada barra muestra la media y las líneas verticales, la desviación estándar de cada hospital. La línea horizontal indica la media general (36%). La barra gris oscuro indica los resultados del hospital que realizó la consulta en la base de datos.

El sistema de apoyo a la toma de decisiones clínicas (*Clinical Decision Support System, CDSS*) está orientado a mejorar la calidad de la toma de decisiones en el periodo postoperatorio. Este software, accesible vía web, está basado en una gran recopilación de casos que incluyen el tipo de tratamiento y los resultados anteriores obtenidos para un determinado tipo de cirugía o problema clínico. El CDSS puede responder de forma interactiva a situaciones clínicas individualizadas y proporcionar información inmediata sobre protocolos de tratamiento actualizados en relación a problemas clínicos de difícil tratamiento y/o poco frecuentes. Esta es una aplicación derivada de la medicina basada en la evidencia y las guías de cuidados clínicos. El CDSS tiene en cuenta los casos anteriores similares al problema planteado y la utilización de soluciones exitosas empleadas previamente. Por tanto el programa informático puede ofrecer a los médicos la siguiente información: 1) el tratamiento más apropiado, 2) el riesgo de efectos adversos y 3) el coste relativo de las opciones de tratamiento. El programa no está todavía plenamente desarrollado y se está trabajando activamente para completar el punto 3. Es la primera vez que se plantea el uso de un CDSS en el campo del dolor postoperatorio que permita aprender de experiencias que han ocurrido en "la vida real".

Mientras que el *benchmarking* debería ayudar a reducir la variación (en los tratamientos por ejemplo) de la atención a nivel institucional en los distintos hospitales y países, el CDSS basado en casos apoya las decisiones clínicas en situaciones concretas e individuales. Ambas herramientas (*benchmarking* y *CDSS*) obtienen la información a

partir de la base de datos de pacientes postoperados en los hospitales participantes. Esta información es accesible vía web y permite un *feedback* inmediato para los participantes (gestión de la calidad asistencial), pero además ofrece la posibilidad de disponer de los datos para realizar análisis estadísticos complejos para investigación (**Figura 31**).



**Figura 31.** Esquema del funcionamiento del registro de pacientes y base de datos de Pain-Out. Adaptado de [www.pain-out.eu](http://www.pain-out.eu)

La última herramienta del proyecto Pain-Out, es la Biblioteca Electrónica de Conocimientos (EKS, *Electronic Knowledge Library*) que proporciona a los clínicos información resumida, fácilmente accesible, actualizada y basada en la evidencia, sobre el tratamiento del dolor postoperatorio en situaciones concretas. La información se presenta como una serie de textos breves para todos los participantes en PainOut. Esta biblioteca ha sido creada por expertos de varias especialidades médicas (p. ej. cirujanos, anestesiólogos) mediante la información obtenida en guías de tratamiento de sociedades científicas, publicaciones, revisiones sistemáticas y meta análisis.

Además del registro de pacientes y el desarrollo de las herramientas ya expuestas, había investigadores asignados a la diseminación internacional del Proyecto y a realizar estudios complementarios.

### 7.2.1. Pain-Out International y Pain-Out International España

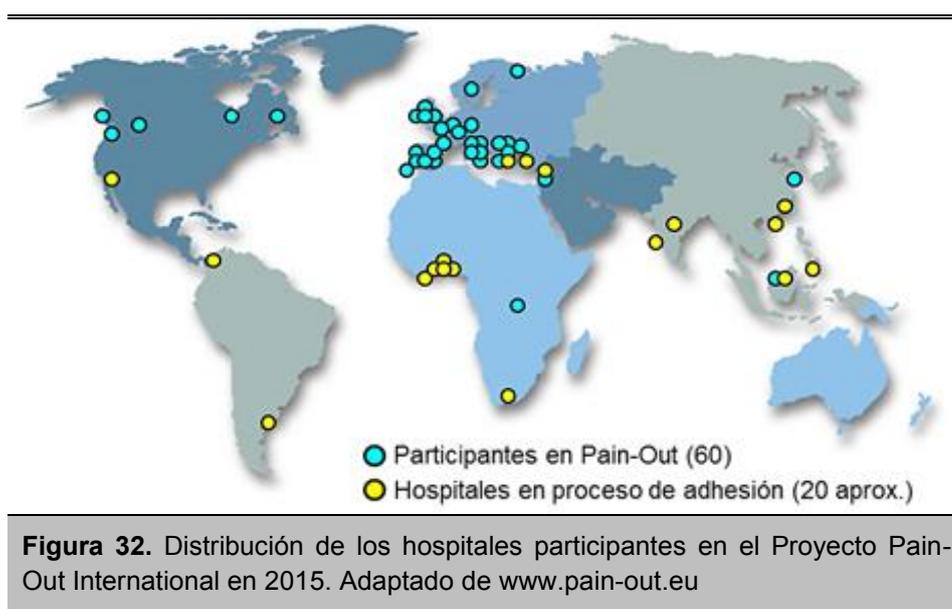
Sobre la base de los buenos resultados iniciales obtenidos en el Proyecto Pain-Out de la UE (Zaslansky y cols., 2014a), en el año 2011 el consorcio decidió ampliar la participación a más centros hospitalarios, creándose el Pain-Out International (POI). Los

## I. Introducción

nuevos hospitales que se fueron incorporando tuvieron acceso gratuito a todas las herramientas de Pain-Out hasta diciembre de 2012, momento en que finalizó la beca de la UE para el Proyecto Pain-Out. A partir de este momento, los hospitales que desean utilizar Pain-Out aportan cada uno una pequeña cuota anual, que permite el mantenimiento y actualización de las herramientas, incluyendo la base de datos (Zaslansky y cols., 2014b).

El POI cuenta con el apoyo de la IASP (*International Association for the Study of Pain*), la EFIC (*European Pain Federation*), la ESA (*European Society of Anaesthesiology*), la SEDAR (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación), entre otras asociaciones médicas a nivel internacional.

A principios del 2014 participaban en el POI 60 centros hospitalarios de todo el mundo, habiéndose registrado en la base de datos más de 40.000 pacientes. La **Figura 32** muestra la distribución de hospitales participantes y su expansión a países en vías de desarrollo.



Durante el año 2014 se llevó a cabo la fusión de las bases de datos Pain-Out y QUIPS, con el fin de constituir el mayor registro sobre dolor agudo postoperatorio a nivel internacional. Se estima que con esta fusión están disponibles unos 375.000 casos registrados.

Debido al elevado número de hospitales interesados en el POI, algunos países europeos (España, Italia, UK) crearon redes nacionales orientadas a promover y facilitar la participación en el POI, y así mejorar los resultados de dolor postoperatorios en el país.

De esta forma se formó POI-España, en el que participaron 13 hospitales, coordinados desde el Hospital del Mar de Barcelona y centralizados en la SEDAR (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). Entre los años 2011-2013 los hospitales de POI-España registraron aproximadamente 5.000 pacientes. Tanto la SEDAR como la Sociedad Española del Dolor (SED) respaldan el POI-España, organizando sesiones en sus respectivos congresos nacionales, y promoviendo el Proyecto entre los participantes. Los resultados de nuestro centro, así como los de los demás Hospitales participantes han sido presentados en Congresos de dolor nacionales e internacionales. Como parte de la Introducción al contenido de la presente Tesis, mostramos a continuación los resultados que fueron presentados en los distintos congresos por el Doctorando.

En el XXXI Congreso Nacional de la SEDAR (Málaga, Marzo 2013) nuestro grupo presentó un poster relacionado con el presente proyecto de Tesis Doctoral centrado en los pacientes intervenidos de PTR en España (García-López y cols., 2013a) y otro poster describiendo el consumo de analgésicos en los servicios de Cirugía general (CG) y ortopédica (COT) en seis hospitales del POI-España (García-López y cols., 2013b). También en el mismo Congreso, se organizó una sesión científica sobre el Proyecto Pain-Out, donde se presentaron los datos preliminares que muestran la influencia de los bloqueos nerviosos periféricos (BNP) en la analgesia de la PTR (García-López, 2013); mostramos que en contraposición a publicaciones previas, los BNP no presentan beneficios relevantes sobre la analgesia sistémica. Los beneficios, aunque muy leves, son a nivel de la presencia de efectos adversos.

Durante el X Congreso Nacional de la SED (Granada, 2013) nuestro grupo expuso los resultados sobre las PTR en POI (García-López y cols., 2013c). Se mostró que las variables asociadas a un dolor postoperatorio intenso fueron el dolor crónico preoperatorio y el uso crónico de opioides como factores más influyentes.

Durante el VIII Congreso Internacional de la EFIC (Florencia, 2013) nuestro grupo presentó un poster mostrando las diferencias en el tratamiento analgésico con opioides en los servicios de CG y COT en POI-España y el resto de participantes europeos (García-López y cols., 2013d). Se observó que la gran mayoría (72.8%) de pacientes reciben analgesia multimodal. Además, los pacientes de COT reciben dosis mayores de ciertos analgésicos (tramadol, paracetamol y metamizol). También se mostraba una comparación de los resultados de dolor y EI entre los servicios de CG y COT en POI-España y el resto de participantes europeos. Las diferencias principales se observaron en los servicios de COT (con peores resultados) tanto en España como en la EU.

## I. Introducción

En el XIV Congreso de la IASP (Milán, 2012) nuestro grupo presentó, en forma de poster (Garcia-Lopez y cols., 2012a), los resultados preliminares del presente proyecto de Tesis Doctoral centrados en 699 pacientes intervenidos de PTR que recibieron un bloqueo nervioso periférico o analgesia sistémica. El análisis demostró que los BNP no ofrecen una ventaja analgésica clínicamente relevante.

También en el año 2012, en el IX Congreso de la Sociedad Española de Dolor (SED, Barcelona, 2012) presentamos un poster (Garcia-Lopez y cols., 2012b) con la evaluación del dolor postoperatorio y otros EI tras una PTR. Los resultados mostraron que los pacientes del Hospital del Mar de Barcelona indicaron mejores resultado de dolor y EI que el resto de participantes en Pain-Out.

Durante el año 2011 se presentaron los primeros resultados al aplicar la metodología Pain-Out en el Hospital del Mar de Barcelona. En el VII Congreso de la Federación Europea de la IASP (EFIC) en Hamburgo, exhibimos un poster con los resultados de dolor de 135 pacientes intervenidos de PTR en nuestro hospital (Garcia-Lopez y cols., 2011b). En ese mismo año, dentro del XXX Congreso Nacional de la SEDAR (Madrid, 2011) presentamos un poster con los primeros datos registrados en el Hospital del Mar utilizando los cuestionarios Pain-Out (Garcia-Lopez y cols., 2011c). En el mismo Congreso también llevamos a cabo una comunicación oral, presentando los resultados del estudio piloto de Pain-Out. El análisis de los datos indicaba que los pacientes puntuaban el dolor con más intensidad cuando respondían los cuestionarios por escrito, respecto a las respuesta orales (Garcia-Lopez, 2011).

En base a los datos obtenidos por los participantes de POI-España, podemos concluir que los resultados de dolor postoperatorio en nuestros hospitales están en la media de la UE, o incluso son mejores. También es cierto que se han observado hospitales o servicios que podrían mejorar, ya que registraron unos resultados de dolor o efectos adversos poco favorables. Por lo general, todos los colaboradores españoles expresaron su satisfacción en participar en el estudio POI y comprendiendo la utilidad de registrar información del dolor postoperatorio de manera sistematizada.

### **7.3. Elaboración y diseño de los cuestionarios**

En el Proyecto Pain-Out el elemento fundamental es la recogida de datos por el mismo paciente, por lo que inicialmente se tuvo que elaborar un cuestionario que se adaptara a los objetivos del Proyecto. Para ello se revisaron diferentes cuestionarios que nos

permitieran obtener y registrar la información de manera estandarizada en todos los centros participantes, y que las preguntas fueran lo más objetivas y sencillas posible.

Así los participantes en el Proyecto elaboraron el *International Pain Outcomes Questionnaire* (IPOQ), que tiene dos partes: un cuestionario que responde el propio paciente, llamado PRO (*Patient Reported Outcomes*, o resultados registrados por los pacientes) y el cuestionario del proceso, que completa el investigador y contiene los datos demográficos y el tratamiento recibido. Junto al IPOQ se elaboró un manual estándar de procedimiento, de obligatorio cumplimiento para los investigadores y personal encargado de la recogida de datos.

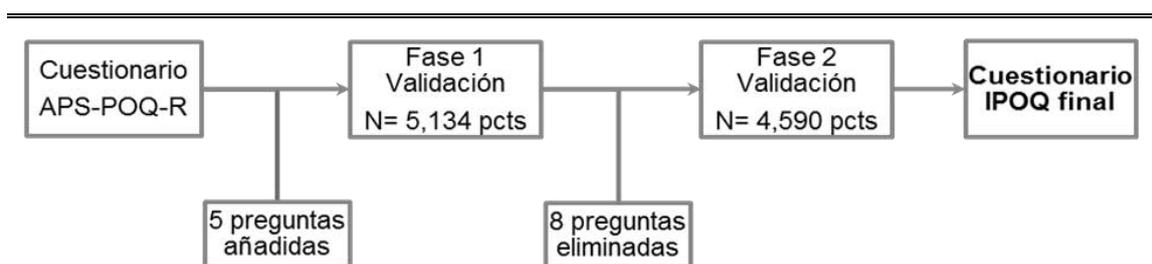
El PRO registra distintos componentes del dolor como el componente sensorial (intensidad y alivio), el componente afectivo-emocional (estrés emocional), así como otros efectos adversos (náuseas, mareo, somnolencia, picor, etc.) que pudieran aparecer durante el tratamiento. Además incluye preguntas relacionadas con la calidad del servicio asistencial ofrecido, tales como la información recibida, la participación del paciente en la toma de decisiones y la satisfacción con el tratamiento analgésico recibido.

Al iniciar el proyecto Pain-Out se realizó un estudio piloto para evaluar la viabilidad de la recogida de datos en varios hospitales a nivel internacional, la posibilidad de la creación de una base de datos y la capacidad elaborar un sistema de *feedback* entre hospitales (Zaslansky y cols., 2012). En el piloto participaron 11 hospitales y se elaboró un cuestionario provisional que contenía diez preguntas: ocho relacionadas con la intensidad del dolor (mayor y menor), interferencia del dolor con las actividades, estado de ánimo y el sueño, y dos preguntas sobre efectos indeseados y presencia de dolor crónico antes de la cirugía. Las preguntas estaban basadas en NRS (de 0 a 10 puntos) o bien en respuestas categóricas (tipo SÍ /NO). Al concluir el estudio piloto se habían reclutado 688 pacientes intervenidos en los servicios de CG y COT. Se consiguió una tasa de respuesta de los cuestionarios muy alta: de media tan solo quedaron por responder el 0,06% de las respuestas, excepto en la pregunta sobre el dolor crónico que quedó sin respuesta en el 6,6% de las ocasiones. En cuanto a la viabilidad del registro en la base de datos no hubo ningún inconveniente para los investigadores, todos pudieron acceder a la base de datos y registrar la información. Para comprobar el sistema de *feedback* se elaboraron exitosamente unos histogramas que comparaban los resultados obtenidos por cada centro y por cada una de las preguntas del cuestionario. Al final del estudio piloto, se concluyó que era posible recoger datos sobre el tratamiento del dolor postoperatorio directamente de los pacientes y que su registro en la base de datos era factible realizarlo

## I. Introducción

coordinadamente a nivel internacional; se pudo comprobar por tanto el correcto funcionamiento del sistema de *feedback* (Zaslansky y cols., 2012).

A partir de los buenos resultados obtenidos en el piloto se decidió modificar el cuestionario provisional y crear el cuestionario definitivo para el Proyecto Pain-Out. La elaboración del cuestionario se llevó a cabo en dos fases (**Figura 33**). En la primera se utilizó el método Delphi (Boulkedid y cols., 2011) para seleccionar y consensuar los indicadores de calidad más adecuados. Se tomó como referencia el APS-POQ-R y se analizaron detalladamente las 23 preguntas que contiene; se decidió modificar algunas de ellas y añadir 5 preguntas más, dando lugar a la primera versión del PRO. Estas nuevas preguntas hacían referencia al tiempo que pasó el paciente con dolor intenso, el deseo del paciente de recibir más tratamiento, la calidad del sueño y la presencia de dolor crónico preoperatorio. El cuestionario fue traducido a 9 idiomas por una agencia oficial, participando un traductor y un facultativo nativo en cada una de los idiomas. Para comprobar la fiabilidad de las traducciones los cuestionarios fueron traducidos de nuevo al inglés, en un procedimiento llamado retrotraducción.



**Figura 33.** Diagrama de flujo de la creación del cuestionario IPOQ. Pcts = pacientes  
Adaptado de Rothaug y cols. (2013).

Con este cuestionario se llevó a cabo una primera fase de validación donde se recogieron 5.134 pacientes (febrero a diciembre, 2010) en los 11 hospitales colaboradores de Pain-Out. El análisis de los resultados, junto con los comentarios recibidos de pacientes e investigadores, impulsó a introducir nuevas modificaciones y mejoras en el cuestionario.

En este proceso de mejora se eliminaron 8 preguntas que los expertos de Pain-Out acordaron que no aportaban información relevante y se modificaron las cuestiones referentes a la interferencia con el sueño (se sintetizaron en una sola pregunta), y las actividades fuera de la cama (se cambió a una dicotómica y una numérica). También se modificó el orden de ciertas preguntas para mejorar la comprensión del cuestionario y se mejoraron algunas traducciones, adaptándolas a expresiones locales. Con estos cambios se acertó el cuestionario sin una pérdida sustancial de información, adaptándolo mejor a las necesidades de los pacientes europeos. El cuestionario mejorado se ensayó con

4.590 pacientes durante la Fase 2 de validación (de febrero a octubre de 2011). El análisis psicométrico y estadístico del cuestionario de la Fase 2 mostró una alta tasa de respuestas, una buena correlación entre las variables, y una elevada consistencia interna (alfa de Cronbach de 0,86), comparable con otros estudios similares (Gordon y cols., 2010; Wang y cols., 1996). Con estos buenos resultados se tomó como la versión definitiva del cuestionario PRO y fue traducida a 20 idiomas más.

El proceso de desarrollo del cuestionario y el análisis psicométrico posterior fueron publicados en dos artículos (Rothaug y cols., 2013; Zaslansky y cols., 2012). Los autores concluyeron que el IPOQ es un instrumento de calidad para medir los resultados del primer día del postoperatorio en Europa, y aceptaron la validez del cuestionario para la población objetivo del estudio, es decir adultos con las funciones cognitivas normales. Los niños y pacientes con deterioro cognitivo, o que no entienden el idioma del cuestionario están excluidos del estudio. Esta versión validada del cuestionario ha sido utilizada en el presente estudio (ver Anexos 1 y 2).

## **8. Justificación del estudio**

El presente estudio se justifica sobre la base de la prevalencia e intensidad del dolor postoperatorio después de las PTR, presente aún a pesar de la administración de analgesia multimodal utilizando fármacos y técnicas de analgesia regional. Para mejorar la analgesia en estos pacientes, es imprescindible conocer y analizar exhaustivamente las características de la población intervenida, e identificar los eventos perioperatorios (factores de riesgo), que influyen negativamente sobre los resultados postoperatorios (dolor, EI y satisfacción). Los resultados del análisis nos permitirán proponer alternativas para modificar posibles deficiencias en los protocolos analgésicos / anestésicos utilizados en la práctica clínica habitual en Europa.

Aunque la cirugía mejora notablemente la función y el dolor articulares en los pacientes con osteoartritis de rodilla, la mayoría están insatisfechos debido al intenso dolor que sufren en el postoperatorio. Se estima que aproximadamente el 50% de pacientes presentan dolor intenso inmediatamente después de una intervención de PTR (Chan y cols., 2013). El dolor agudo induce sufrimiento, retrasa la recuperación postquirúrgica y puede convertirse en crónico en más de la mitad de los pacientes (Liu y cols. 2012). El adecuado tratamiento del dolor agudo postoperatorio podría prevenir estos eventos, incluyendo la aparición de dolor crónico postquirúrgico, cuyo tratamiento es difícil y costoso.

## I. Introducción

La evaluación precisa de la intensidad del dolor postoperatorio es uno de los principales problemas para determinar la eficacia de los tratamientos analgésicos. Habitualmente el dolor se evalúa mediante cuestionarios y/o escalas analógicas visuales o verbales. Nuestro grupo (García-López y cols., 2011a) ha demostrado que si la evaluación la lleva a cabo el personal de enfermería/médico, la intensidad del dolor registrada es dos puntos inferior (escala de 0-10) que si la realiza el propio paciente (sesgo del entrevistador), también es inferior la frecuencia de EI. Es por ello que en el presente estudio hemos utilizado la metodología y base de datos Pain-Out, donde la evaluación del dolor, la satisfacción y los EI los registra por escrito el propio paciente en un cuestionario que ha sido debidamente validado en pacientes postquirúrgicos.

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados (RCT) han investigado el dolor postoperatorio en las PTR, publicando recomendaciones sobre cuáles son las mejores técnicas para obtener analgesia efectiva (Ibrahim y cols., 2013). Sin embargo, la aplicación de estas recomendaciones en la clínica no ha conseguido disminuir la prevalencia e intensidad del dolor postoperatorio después de las PTR. Nuestro análisis es el primer estudio multicéntrico observacional llevado a cabo en Europa que investiga los resultados postoperatorios de dolor y EI después de las PTR. La comparación de nuestros resultados con los obtenidos en los RCT podría aportar nuevos datos orientados a optimizar la analgesia postoperatoria en estos pacientes.

El presente estudio abre paso además a nuevas investigaciones orientadas a evaluar si los cambios propuestos en los protocolos actuales, mejoran significativamente los resultados postoperatorios de las PTR.

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Nuestra **hipótesis de trabajo** propone que existen una serie de factores de diversa naturaleza que influyen negativamente sobre los resultados postoperatorios de dolor, efectos indeseados (EI) y la satisfacción de los pacientes intervenidos de una prótesis total de rodilla (PTR). Mediante la identificación de estos factores de riesgo pretendemos diseñar y proponer nuevos protocolos analgésicos/anestésicos que permitan prevenir el dolor intenso y la aparición de EI en el postoperatorio, así como mejorar la satisfacción del paciente con el tratamiento recibido. La incorporación de nuevos protocolos podría mejorar el proceso de recuperación postquirúrgica, y evitar la aparición de dolor crónico a largo plazo.

El **objetivo general** del presente estudio es identificar los factores de riesgo que influyen sobre los resultados postoperatorios de dolor, EI y la satisfacción de los pacientes intervenidos de PTR en 11 Hospitales de la UE.

Los **objetivos concretos** del estudio son:

1. Establecer si la metodología de investigación utilizada (cuestionarios, recogida de datos, base de datos compartida, etc.) es precisa y adecuada para alcanzar el objetivo general del proyecto.
2. Establecer las características de los pacientes de la muestra, como imagen representativa de los pacientes intervenidos de PTR en la UE. Conocer los resultados de dolor, satisfacción y EI después de las intervenciones de PTR, en la práctica clínica habitual.
3. Determinar si la intensidad del peor dolor postoperatorio es representativa de los demás resultados asociados al dolor (correlación).
4. Determinar la influencia de los factores preoperatorios sobre los resultados postoperatorios en las PTR. Concretamente, investigar la influencia de las características demográficas, comorbilidades, dolor crónico y analgesia crónica preoperatoria.
5. Determinar si la premedicación anestésica (ansiolíticos y/o analgésicos) influye sobre los resultados postoperatorios.
6. Establecer si el tipo de anestesia (general o intratecal) y la administración intraoperatoria de opioides modifican los resultados postoperatorios.

## II. Hipótesis y Objetivos

7. Determinar la eficacia de los bloqueos nerviosos periféricos y la infiltración de la herida quirúrgica en el tratamiento del dolor postoperatorio en las PTR.
8. Establecer la eficacia analgésica de los tratamientos farmacológicos utilizados en el postoperatorio de las PTR en los hospitales participantes (analgesia multimodal), identificando el consumo de analgésicos y las combinaciones utilizadas.
9. Determinar la influencia de la administración de opioides en cualquier momento del proceso anestésico-quirúrgico en las PTR, con el fin de establecer el riesgo / beneficio.
10. Determinar la correlación entre la satisfacción con el tratamiento recibido, el dolor postoperatorio y la participación en la toma de decisiones.
11. Identificar las características de los pacientes que sufren un dolor postoperatorio moderado o intenso ( $\geq 4$  puntos NRS 0-10)
12. Determinar los factores de riesgo asociados a sufrir un dolor postoperatorio moderado o intenso después de las PTR.

### III. PACIENTES Y MÉTODOS

#### 1. Diseño del estudio

El presente trabajo es un estudio observacional de tipo transversal o de prevalencia. El estudio presenta información descriptiva de los resultados postoperatorios tras una PTR, no existiendo una manipulación directa de las variables por parte del investigador (tipo de anestesia, analgésicos, etc.). Además, se efectuó una única medición puntual de las variables de estudio (a las 24 horas siguientes de la cirugía), sin una continuidad en el tiempo en la recogida de datos en un mismo sujeto.

En el estudio existen una serie de factores de riesgo o variables predictivas (edad, sexo, IMC, comorbilidades, dolor crónico, tipo de anestesia, tratamiento analgésico) que pueden influir sobre las variables de resultados (dolor, satisfacción y efectos indeseados). El presente trabajo investiga la influencia de cada una de ellas sobre los resultados postoperatorios en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla (PTR) en la UE.

#### 2. Pacientes

En los 11 hospitales participantes se registraron 1.077 pacientes intervenidos de PTR entre Diciembre de 2009 y Octubre de 2013. Los pacientes incluidos en el estudio debían cumplir una serie de criterios de inclusión y exclusión consensuados por los *partners* del proyecto Pain-Out; estos criterios se describen a continuación.

Se registraron los sujetos intervenidos de una PTR, identificada con el código 81.54 en la ICD-9 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ninth Revision*). Esta es una clasificación internacional de enfermedades, afecciones y procedimientos utilizada en la codificación de información clínica, principalmente en el entorno de hospitales y centros de atención médica especializada. Esta codificación es la habitual en la mayoría de hospitales, y con ella se conseguía una forma estándar para registrar el tipo de cirugía en todos los hospitales participantes en Pain-Out. La Organización Mundial de la Salud publicó la 9ª revisión del ICD en 1978 (Kupka, 1978), y se ha ido ampliando y mejorando desde entonces. Aunque existe una 10ª revisión del ICD más moderna (año 1999) en el presente estudio se utiliza la 9ª por ser la versión más extendida en Europa.

### III. Pacientes y Métodos

Para participar en el estudio, todos los pacientes debían ser mayores de edad en el momento de la cirugía, 16 años en Reino Unido y 18 años en el resto de países. Solamente participaron en el estudio aquellos pacientes que dieron su consentimiento informado oral (o escrito, según el país). Se excluyeron aquellos pacientes que aun cumpliendo los requisitos anteriores, no eran capaces de comunicarse verbalmente con el investigador, o no podían leer el cuestionario en ninguno de los 17 idiomas disponibles. Para solucionar problemas de idioma, cada centro disponía de copias de los cuestionarios en todas las lenguas. Se excluyeron también aquellos sujetos con déficits cognitivos, y aquellos que se encontraban muy sedados o dormidos en el momento de la entrevista.

El reclutamiento de los pacientes fue secuencial, es decir, antes de empezar la visita en la Unidad de Hospitalización (UH) el investigador disponía de la lista de pacientes intervenidos el día anterior. Con el fin de realizar la recogida de datos, se procedía a la entrega del cuestionario a los pacientes que cumplía los criterios de inclusión y exclusión. Cuando el número de pacientes intervenidos en un mismo día era muy alto, los sujetos se seleccionaban aleatoriamente por medio de una herramienta informática disponible en la web del proyecto Pain-Out.

#### 3. Recogida y registro de datos

Todos los centros participantes obtuvieron la aprobación del Comité Ético local o de un organismo equivalente para la recogida anónima de datos de pacientes.

Los datos para el presente estudio se recogieron mediante un cuestionario denominado *International Pain Outcomes Questionnaire* (IPOQ), compuesto de dos partes: un cuestionario que respondía el propio paciente llamado PRO (*Patient Reported Outcomes* o resultados informados por el paciente) y el cuestionario del proceso clínico que completaba el investigador, y contenía los datos demográficos y el tratamiento recibido por cada paciente. Las fases de elaboración del cuestionario IPOQ se han expuesto en la Introducción de esta Tesis.

El cuestionario PRO de los pacientes (Anexo 1) contiene 13 preguntas principales, con varias subpreguntas, que tratan sobre tres aspectos relevantes en el periodo postoperatorio: dolor, bienestar emocional / otros efectos indeseados, y satisfacción con el tratamiento analgésico recibido. La **Tabla 4** muestra estas preguntas clasificadas según los tres conceptos.

**Tabla 4. Preguntas del cuestionario PRO clasificadas según el tema**

<b>Dolor</b>	P1. Peor dolor P2. Menor dolor P3. Frecuencia del dolor intenso P4a. Interferencia con las actividades en la cama P4b. Interferencia para respirar profundamente o toser P4c. Interferencia al dormir P4d. ¿Se ha levantado de la cama? (Sí/No) P4d. Interferencia con las actividades fuera de la cama P7. Porcentaje del alivio del dolor P13. Ha tenido dolor persistente antes de la cirugía (Sí/No) P13a. Localización del dolor persistente P13b. Intensidad del dolor persistente
<b>Bienestar emocional y otros efectos indeseados</b>	P5a. Ansiedad P5b. Indefensión P6a. Náuseas P6b. Somnolencia P6c. Picor (prurito) P6d. Mareos
<b>Satisfacción con el tratamiento recibido</b>	P8. Desea más tratamiento P9. Información sobre el tratamiento recibido P10. Participar en la toma de decisiones P11. Grado de satisfacción con el tratamiento recibido P12. Ha utilizados métodos no farmacológicos (Sí/No) P12. Indique cuáles

Un cuestionario PRO completado íntegramente contenía 24 respuestas, basadas en cuatro tipos de escalas. Quince (15) respuestas se contestaban sobre una escala numérica NRS NRS 0-10, donde el valor “0” corresponde a la ausencia total de efecto y “10” es el máximo posible. Las preguntas de este tipo fueron: P1. Peor dolor, P2. Menor dolor, P4a. Interferencia con las actividades en la cama, P4b. Interferencia para respirar profundamente o toser, P4c. Interferencia al dormir, P4d. Interferencia con las actividades fuera de la cama, P5a. Ansiedad, P5b. Indefensión, P6a. Náuseas, P6b. Somnolencia, P6c. Picor, P6d. Mareos, P10. Toma de decisiones, P11. Grado de satisfacción con el tratamiento recibido y P13. Dolor persistente antes de la cirugía.

Para responder a las preguntas sobre porcentaje de tiempo con dolor intenso (P3) y porcentaje de alivio del dolor (P7) utilizamos una NRS 0-100 con incrementos del 10%, donde el “0%” indica la ausencia del efecto y el “100%” es el máximo posible. En nuestros resultados estas variables se muestran como porcentajes (0-100%).

De las 24 preguntas del cuestionario PRO, había cinco dicotómicas del tipo Sí / No. Estas preguntas fueron: P4d. Se ha levantado el paciente de la cama, P8. Le habría gustado

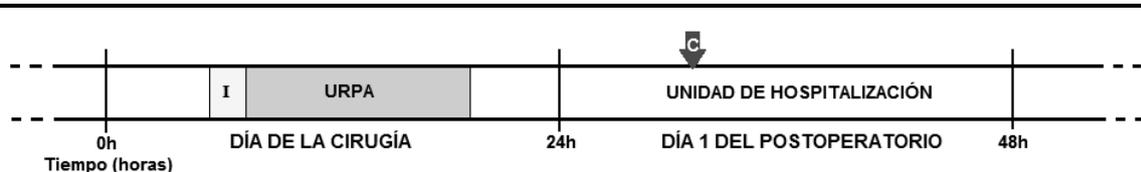
### III. Pacientes y Métodos

recibir más tratamiento de dolor, P9. Ha recibido suficiente información sobre las opciones del tratamiento de su dolor, P12. Ha utilizado o recibido algún método no farmacológico para aliviar su dolor y P13. Ha sufrido un dolor persistente al menos 3 meses antes de la intervención quirúrgica.

El PRO también contiene dos preguntas de tipo nominal o categórico, para responder sobre los métodos no farmacológicos utilizados (P12) y la localización del dolor crónico preoperatorio (P13b).

Cuando el paciente finalizaba de responder el cuestionario PRO, el investigador anotaba si el paciente había sido capaz de responder por sus propios medios, y en caso negativo registraba la razón (p. ej. paciente demasiado débil, mareado, etc.). Algunos pacientes aceptaron participar en el estudio bajo la condición de recibir ayuda por parte del investigador para responder el cuestionario.

Los pacientes fueron entrevistados en la Unidad de Hospitalización (UH) aproximadamente 24 horas después de la cirugía, y solo si habían permanecido un mínimo de 6 horas en la UH después de haber salido de la Unidad de Recuperación Post-Anestésica (URPA). Para respetar el descanso de los pacientes todas las encuestas se realizaron entre las 8h de la mañana y las 17h de la tarde. En la **Figura 34** se muestra un esquema temporal de una recogida de datos típica del estudio.



**Figura 34.** Período intraoperatorio (I), período en la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA), el resto del tiempo el paciente permanece en la Unidad de Hospitalización. La “C” indica el momento de recogida de datos mediante el cuestionario PRO en el día 1 del postoperatorio, aproximadamente 24 horas después de finalizar la cirugía.

Todos los investigadores que participaron en la recogida de datos recibieron formación específica para conocer y aplicar los Procedimientos Estándar de Funcionamiento del Pain-Out (*Pain-Out Standard Operating Procedures*, o *SOP*). Con esta medida, se consiguió asegurar la consistencia de la recogida de datos entre todos los centros colaboradores. Dependiendo de cada centro, los investigadores que realizaban las entrevistas eran enfermeras, médicos en formación, graduados en ciencias biosanitarias o sociales. Con el fin de evitar sesgos relacionados con el entrevistador (paciente coaccionado o cohibido ante el investigador), éstos no podían formar parte del equipo

sanitario responsable del cuidado médico del paciente. También para evitar sesgos, se pedía a los pacientes que respondieran al cuestionario PRO de manera independiente, por sus propios medios, sin la ayuda del entrevistador, de familiares ni del personal médico. No se consideraron válidos aquellos cuestionarios que los pacientes admitían haber respondido con la ayuda de familiares o amigos. Cuando el paciente pedía asistencia o era físicamente incapaz de responder el cuestionario, el investigador estaba autorizado a leer las preguntas en voz alta y anotar las respuestas del paciente, siendo estos cuestionarios válidos para el estudio.

Una vez los pacientes completaban el PRO, los investigadores cumplimentaban el cuestionario del proceso a partir de los datos registrados en la historia clínica (Anexo 2). Este cuestionario incluye información demográfica sobre los sujetos (año de nacimiento, sexo, peso, altura); en algunos países (España, Israel y Reino Unido) también se registraba la raza, nacionalidad y/o país de origen, dependiendo de la legislación vigente de cada país. En el cuestionario se registra también la presencia y el tipo de comorbilidades, el tipo de anestesia, duración de la cirugía, así como el tratamiento analgésico recibido antes del ingreso hospitalario y en los periodos pre-, intra- y postoperatorios.

Una vez completos ambos cuestionarios, la información se registraba en la base de datos Pain-Out vía web. Los registros eran totalmente anónimos, de tal forma que no se incluía el nombre, número de historia clínica ni ningún otro tipo de identificación del paciente. Para individualizar los registros, a cada paciente se le asignaba un código único, creado al azar por el propio sistema informático. La base de datos está situada y la mantiene el Instituto de Informática Médica, Estadística y Epidemiología de la Universidad de Leipzig en Alemania.

#### **4. Variables del estudio**

En este estudio se analizaron prácticamente todas las variables disponibles en el cuestionario en relación al dolor, la satisfacción y los EI, aunque se descartaron algunas, como la variable “menor dolor” porque consideramos que carecía de relevancia clínica. Debido al tipo de cirugía estudiada (PTR), tampoco se analizaron las variables “interferencia con respirar o toser” y “actividades fuera de la cama”.

En la práctica clínica, la intensidad es la dimensión del dolor más significativa ya que refleja el componente sensorial-discriminativo, que es el primero que se quiere aliviar. En

### III. Pacientes y Métodos

nuestro análisis consideramos la intensidad del peor dolor la variable más relevante entre las preguntas de dolor; esta variable fue utilizada para evaluar la intensidad (escala NRS 0-10) y también para dividir o categorizar la muestra en dos grupos: los pacientes que presentaron una intensidad del peor dolor leve (<4 puntos NRS del 0-10) y aquellos con un peor dolor moderado-intenso ( $\geq 4$  puntos NRS). Este nivel de corte se estableció en base a la práctica clínica habitual, apoyada por estudios previos que muestran que un valor de 4 en una NRS 0-10 se puede considerar como el umbral de dolor tolerable, a partir del cual se requiere tratamiento analgésico (Gerbershagen y cols., 2011).

Al analizar las medias y medianas de los EI en la escala NRS 0-10, observamos que los valores de la intensidad de cada uno de los EI eran muy pequeños, alcanzando alrededor de 2 puntos de media y 0 puntos de mediana (**Tabla 7**), lo que dificultaba la evaluación y comparación de los resultados. Este hecho estaba en relación a que la mayoría de pacientes no habían presentado EI, registrando por tanto una intensidad de 0 puntos en el cuestionario. Por tanto, cuando un paciente respondía que la intensidad de un EI era 0 puntos consideramos que no había sufrido tal EI; y cuando la intensidad del EI era  $\geq 1$  puntos, anotamos que el EI se manifestaba. A partir de este razonamiento calculamos la intensidad de los EI en base a una escala NRS 1-10, es decir la intensidad del EI en los pacientes que realmente lo habían padecido. De este modo también pudimos calcular la frecuencia de aparición, en pacientes con una intensidad del EI  $\geq 1$  puntos. Esta metodología se ha utilizado en otros estudios donde los datos registrados incluyen muchas respuestas con valor cero (Delucchi y Bostrom, 2004). Además de la intensidad, analizamos también la frecuencia de aparición de los EI.

Por tanto para los EI, se presentan los resultados que muestran su intensidad cuando el paciente registraba su presencia (NRS 1-10), y también su frecuencia de aparición. Se calculó la frecuencia de aparición de los EI como un valor global, agrupando la aparición de cualquier EI en una sola variable. Sin embargo, no fue posible unificar la intensidad de todos los EI en un valor global o conjunto, ya que se trata de efectos indeseados de muy diversa etiología.

En el presente estudio, hemos investigado las siguientes grupos de variables independientes: demográficas (edad, sexo o IMC), relacionadas con la historia médica previa del paciente (comorbilidades, dolor crónico, opioides crónicos), relacionadas con las distintas fases del acto anestésico-quirúrgico: premedicación anestésica (benzodiazepinas, opioides, no-opioides), periodo intraoperatorio (tipo de anestesia y anestésicos utilizados) y analgesia postoperatoria en lo que respecta a los fármacos

administrados por vía sistémica y la analgesia regional periférica (bloqueos nerviosos periféricos e infiltración en la herida quirúrgica).

Para analizar la influencia de los factores de riesgo (variables independientes) sobre las variables de dolor, EI y satisfacción, fue necesario transformar los factores en valores dicotómicos cuando estos no lo eran. Prácticamente todos los factores de riesgo eran originariamente dicotómicos, tan solo los factores edad e IMC tuvieron que ser adaptados. El factor edad se transformó en dos categorías: pacientes menores de 65 años o  $\geq 65$  años. Dado que la influencia de la edad sobre la intensidad del dolor agudo postoperatorio (DAP) es controvertida (Santaguida y cols., 2008; Singh y cols., 2008), se estableció este límite sobre la base de estudios anteriores en pacientes intervenidos de PTR (Kurtz y cols., 2011; Williams y cols., 2013). El límite de 65 años también se fundamenta en la edad promedio de los pacientes intervenidos de PTR, que por lo general era elevada (media 68,4 años).

El IMC se calculó a partir del peso y altura del paciente, aplicando la siguiente fórmula:  $\text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$ . Además se categorizó la muestra en sujetos no-obesos ( $\text{IMC} < 30$ ) y obesos ( $\text{IMC} \geq 30$ ), basándonos en la clasificación de la OMS de la población europea (WHO, 2000) que considera como peso normal un IMC 20-24, sobrepeso  $\geq 25$ , obesidad  $\geq 30$  y obesidad mórbida  $\geq 40$ .

El tipo de anestesia se registró como anestesia general (AG) si estaba indicado en el cuestionario del proceso como tal, y considerándose anestesia regional cuando se indicaba espinal, intratecal o epidural, en el apartado de "otros tipos de anestesia".

Para la medicación analgésica postoperatoria se evaluó el uso de fármacos opioides y no-opioides como dos grupos diferenciados. Con frecuencia, los fármacos analgésicos fueron administrados antes de finalizar la cirugía para evitar que el paciente se despertara con dolor (analgesia de transición); estos analgésicos (opioides y no-opioides) se contabilizaron y analizaron conjuntamente con los analgésicos administrados en la URPA/UH. Los analgésicos se agruparon en familias (AINES, AA, opioides), analizando la influencia del tipo, las dosis y las combinaciones de analgésicos (analgesia multimodal), sobre los resultados postoperatorios.

Se analizó también la influencia de la utilización de bloqueos nerviosos periféricos (BNP) de los nervios femoral y ciático, aplicados en el intra- y postoperatorio, teniendo en cuenta el tipo de anestesia utilizada (AG, IT). Para establecer la eficacia analgésica de los BNP evaluamos los resultados postoperatorios y los requerimientos de analgésicos en pacientes que recibieron únicamente analgesia sistémica (SIS) y aquellos que recibieron

### III. Pacientes y Métodos

SIS más analgesia regional (BNP). También se analizó la infiltración de la herida quirúrgica con anestésicos locales, sin tener en cuenta la técnica utilizada (inyección única o con catéter) por no haber sido registrada en los cuestionarios.

Para analizar y comparar las dosis de analgésicos opioides más frecuentemente utilizados, se transformaron las dosis administradas en equivalentes de morfina endovenosa (DEM). Para ello utilizamos las tablas de conversión de la Sociedad Americana de Dolor (AMDG, 2010; American Pain Society, 2008) según se indica a continuación: morfina oral ( $\div 3$ ), tramadol ( $\div 5$ ), oxicodona ( $\div 2$ ), piritramida ( $\div 1,4$ ) y tilidina ( $\div 5$ ). Para los analgésicos no-opioides las dosis se expresan en unidades de peso (miligramos, microgramos) según fueron registradas en la historia clínica, puesto que no existe un fármaco o patrón estándar que nos permita la conversión, aunque algunos autores utilizan como patrón para los AINES el ibuprofeno.

## 5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 18; SPSS Inc., Chicago, USA, 2009).

### 5.1. Muestra de análisis

Al iniciar el análisis estadístico se disponía de un fichero original obtenido directamente de la base de datos, que contenía todos los pacientes intervenidos de PTR ( $n=1.077$ ). Sobre esta información cruda se aplicaron unos criterios de calidad que definimos para nuestro estudio. Así, se descartaron aquellos sujetos intervenidos bajo anestesia epidural, puesto que eran muy pocos (36 casos o 3,3% sobre el total) ya que esta técnica anestésica no está recomendada para la intervención de PTR (Fischer y cols., 2008). Se descartaron también los cuestionarios que no tenían completada la pregunta sobre la intensidad del peor dolor, y por último se eliminaron aquellos cuestionarios PRO con menos del 50% de respuestas completadas. La **Figura 36** muestra de forma esquemática como se alcanzó la muestra final analizada. El análisis final se realizó con los datos de 969 sujetos, que cumplían todos los criterios de inclusión/exclusión y los criterios de calidad básicos establecidos.

Seguidamente se llevó a cabo una revisión meticulosa de los datos registrados por los investigadores en los cuestionarios del proceso, eliminando aquellas respuestas que

estaban fuera de toda lógica, como valores demasiado altos (o bajos) en la edad, el peso, altura y dosis de medicamentos incoherentes. Se detectaron muy pocas respuestas con datos incorrectos (aproximadamente un 2%), que asumimos eran errores en el registro de la información; estos datos fueron considerados como “no disponibles” (o *missing*) para evitar que interfirieran con el resto del análisis. La pérdida de menos del 5% de los datos, se consideró intrascendente en términos de análisis estadístico y sesgo (Graham, 2009).

Siguiendo las pautas de otras investigaciones similares, consideramos que los grupos con menos del 10% de la muestra no proporcionan un modelo razonablemente representativo con estimaciones estables de tendencia y varianza.

#### **5.2. Evaluación de normalidad**

Se realizó un análisis de normalidad utilizando la prueba de Kolmogorov–Smirnov, para comprobar si las variables continuas seguían una distribución normal. La **Figura 37** muestra la distribución de la intensidad del peor dolor, que presenta una distribución no-normal. Por este motivo se utilizaron pruebas no paramétricas para el resto del análisis.

#### **5.3. Descripción de la muestra y las variables analizadas**

A continuación se realizó un análisis para conocer el número de respuestas válidas para cada pregunta de los cuestionarios. Se consideraron respuestas válidas cuando alguna de las casillas disponibles estaba completada; por el contrario, si la pregunta tenía todas las posibles respuestas en blanco la consideramos una pregunta no válida (respuesta no disponible o *missing*).

Para mostrar los resultados, las variables categóricas se presentan como frecuencia y porcentaje sobre el total de la muestra y las variables continuas se muestran como la media (o promedio) y desviación estándar (DE) y la mediana con el rango intercuartil (RI). La media es la medida de tendencia más conocida y utilizada, y se puede emplear para expresar tanto valores discretos como continuos, aunque es más común en datos continuos. Por otra parte, la mediana se ve menos afectada por los valores atípicos y datos sesgados. La mediana generalmente se considera como el mejor representante de la ubicación central de los datos. En nuestros resultados, al seguir una distribución no paramétrica, la media y la mediana no tienen por qué ser iguales; en estos casos, cuánto

### III. Pacientes y Métodos

más dispersa sea la distribución, mayor será la diferencia entre la mediana y la media, y mayor el énfasis que se debe dar a la mediana en lugar de la media.

#### 5.4. Correlación entre variables

Se utilizó el coeficiente de correlación  $\rho$  de Spearman (prueba no paramétrica) para evaluar la asociación (o correlación) entre dos variables. Analizamos la correlación entre las variables de dolor, los EI y la satisfacción con el tratamiento recibido. Como referencia, se considera que una correlación de 1 es la máxima posible, entre 0,99-0,80 es una correlación muy fuerte; entre 0,79-0,60 es fuerte; entre 0,59-0,40 es moderada; entre 0,39-0,20 es débil y entre 0,19-0,00 es muy débil.

También utilizamos la correlación de Spearman para evaluar la correlación de los factores edad e IMC (como variables continuas) con las variables de dolor, EI y satisfacción. Utilizamos el coeficiente de correlación ( $\rho$ ) de Spearman para analizar la correlación entre la intensidad del dolor crónico y el peor dolor agudo postoperatorio y los pacientes que recibieron opioides crónicos. Dentro del análisis de la analgesia multimodal, se evaluó la correlación de Spearman entre el peor dolor y el número de analgésicos recibidos por paciente.

#### 5.5. Influencia de los factores de riesgo sobre las variables de dolor, satisfacción y efectos indeseados

El test no paramétrico  $U$  de Mann-Whitney (o prueba  $U$  de Mann-Whitney-Wilcoxon) permite establecer si existen diferencias significativas entre dos grupos independientes. La manera habitual de utilizar la prueba  $U$  de Mann-Whitney es bajo el supuesto de: a) los dos grupos del análisis son independientes, b) las observaciones son variables ordinales o continuas, c) bajo la hipótesis nula la distribución de ambos grupos es la misma y d) bajo la hipótesis alternativa los valores de un grupo son mayores a los del otro. En nuestros resultados mostramos el grado de significación estadística de esta prueba, es decir el valor de  $p$ , no el resultado de la  $U$  de Mann-Whitney.

Mediante la prueba  $U$  de Mann-Whitney analizamos la influencia de los factores de riesgo sobre la intensidad de los resultados postoperatorios de dolor, EI y satisfacción. Evaluamos los factores de riesgo factores previos al ingreso hospitalario (sexo, edad, IMC, comorbilidades, dolor crónico y opioides crónicos), la premedicación anestésica (benzodiazepinas, analgésicos opioides y analgésicos no-opioides), los factores

intraoperatorios (tipo de anestesia y la administración intraoperatoria de opioides), y los factores postoperatorios como el tipo de analgésicos utilizados (opioides y no-opioides), sus combinaciones y otras técnicas analgésicas (bloqueo nervioso periférico e infiltración de la herida quirúrgica). La prueba  $U$  de Mann-Whitney también se utilizó para analizar si había diferencias en las dosis medias de analgésicos en pacientes con bloqueo nervioso o sin bloqueo.

En nuestro análisis también empleamos la prueba Chi-cuadrado (o prueba  $\chi^2$  de Pearson). Esta prueba se utiliza para determinar si existe una diferencia significativa entre las frecuencias esperadas y las frecuencias observadas de una variable en una muestra. Para utilizar la prueba  $\chi^2$  debemos asumir dos supuestos: a) las variables a analizar deben ser datos categóricos (tipo ordinal o nominal) y b) las dos variables deben consistir en dos o más grupos independientes. En nuestro estudio esta prueba se utilizó para evaluar si había diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de aparición de EI, en relación a cada uno de los factores de riesgo antes mencionados. También utilizamos la prueba Chi-cuadrado para comparar las características de los pacientes y su tratamiento cuando indicaron una intensidad del peor dolor leve (<4 puntos) o moderada-intensa ( $\geq 4$  puntos).

La prueba de Kruskal-Wallis permite determinar si existen diferencias significativas entre las medias de tres o más grupos independientes en una variable continua (u ordinal) dependiente. Esta prueba se considera una extensión del test  $U$  de Mann-Whitney para comparar más de dos grupos independientes, y la alternativa no paramétrica del análisis simple de la varianza (*one-way ANOVA*). El test Kruskal-Wallis compara las medias de los grupos y determina si son significativamente diferentes entre sí. Después de cada test Kruskal-Wallis se realizó un análisis (*post-hoc*) para identificar las diferencias entre los grupos, y establecer si algún tratamiento tenía mayor influencia que los demás. Los análisis *post-hoc* se realizaron mediante pruebas  $U$  de Mann-Whitney por grupos aparejados. Indicamos la significación estadística tras el *post-hoc* mediante letras diferentes (<sup>a</sup>, <sup>b</sup> y <sup>c</sup>). Es decir, si dos grupos tienen la misma letra es porque no existe una diferencia significativa; cuando dos grupos tienen letras diferentes es porque si existen una diferencia estadísticamente relevante ( $p < 0,05$ ).

El test Kruskal-Wallis lo utilizamos para evaluar la influencia de la premedicación anestésica (utilizando benzodiazepinas, opioides y no-opioides) sobre los resultados postoperatorios y la influencia de la administración intraoperatoria de anestésicos opioides (sufentanilo, fentanilo y fentanilo+remifentanilo) durante la anestesia general.

#### 5.6. Factores asociados a una intensidad de peor dolor moderado-intenso

Para establecer los factores de riesgo asociados a sufrir un dolor postoperatorio moderado o intenso ( $\geq 4$  NRS 0-10) utilizaremos los *Odds Ratio* (OR) u oportunidad relativa (Szumilas, 2010). El *odds ratio* es una medida de asociación entre una exposición y un resultado; el OR representa la probabilidad de que un resultado se produzca dada una exposición determinada, en comparación con las probabilidades del resultado que ocurre en ausencia de dicha exposición. Esta prueba es muy habitual en estudios de casos y controles, sin embargo, también se puede utilizar en estudios transversales y de cohortes. Algunos autores han propuesto otros modelos estadísticos para emplear en los estudios transversales como por ejemplo la regresión de Poisson, regresión log-binomial o la regresión de Cox, sin que suponga un rechazo a la regresión logística (Lee y cols., 2009). La explicación de estos modelos alternativos escapa al propósito de esta Tesis.

Los *odds ratio* se utilizan generalmente como medida de la eficacia de un tratamiento. Se define como el cociente entre los riesgos del grupo tratado (o expuesto) y el grupo control (o no expuesto). En nuestro caso no hay dos grupos claros de sujetos expuestos y sujetos control pero sí que disponemos de pacientes con tratamientos distintos (con anestesia general o regional, con bloqueo nervioso o sin, etc.), con los que pudimos llevar a cabo el análisis de OR. Así, evaluamos los OR de factores de riesgo asociados al propio paciente (edad, sexo, IMC, etc.) y asociados al tratamiento recibido (tipo de anestesia, BNP, infiltración de la herida, etc.). Para interpretar los resultados de esta prueba se asume que cuando el resultado es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Los resultados se presentan con intervalos de confianza del 95%. El análisis se realizó en dos etapas: en primer lugar se llevó a cabo un análisis univariado donde se evaluaron todos los factores de riesgo individualmente (uno por uno), obteniéndose los *odds ratio* crudos (ORc). A continuación, se realizó un análisis de regresión logística multivariado ajustado a todos los factores de riesgo (*odds ratio* ajustados, ORa). El análisis multivariado se consideró indispensable ya que en la vida real todos los factores de riesgo están presentes a la vez en un mismo paciente, y no se encuentran por separado. Es decir, que para que el paciente sufra un peor dolor  $\geq 4$  puntos pueden influir simultáneamente la edad, el género, el IMC, el tipo de anestesia, la analgesia administrada, etc. Con la regresión logística se consiguen atenuar los factores de confusión y resaltar aquellos factores de riesgo que realmente tienen influencia sobre la intensidad del dolor.

### 5.7. Satisfacción del paciente según la intensidad del peor dolor

Por último se analizaron las variables relacionadas con la satisfacción del paciente con el tratamiento analgésico recibido. Para ello se llevó a cabo una correlación de Spearman entre la intensidad del peor dolor, la participación en la toma de decisiones y la satisfacción con el tratamiento recibido. A continuación, se evaluó si existían diferencias en las variables relacionadas con la satisfacción y los pacientes con un peor dolor leve (<4 puntos) o moderado-intenso ( $\geq 4$  puntos). En todos los casos utilizamos la prueba de Chi-cuadrado para evaluar la diferencia en las frecuencias y la prueba  $U$  de Mann-Whitney para las intensidades.

### 5.8. Grado de significación estadística

En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p$  (o  $p$ -valor) menor de 0,05. Queremos destacar que una diferencia estadísticamente significativa no siempre es relevante; es posible que al comparar dos grupos encontremos pequeñas diferencias, que aun siendo estadísticamente significativas no tengan relevancia clínica. Por lo general, el investigador debe determinar si la magnitud de la diferencia es clínicamente relevante siguiendo criterios médicos. Con el fin de reforzar los criterios para establecer la relevancia clínica y como medida complementaria al valor de  $p$ , hemos calculado el “tamaño del efecto” o “*effect size*” (Lakens, 2013; Durlak, 2009). El tamaño del efecto es un complemento importante de las pruebas de significación de hipótesis nula (p. ej., valor de  $p$ ), ya que ofrece una medida de importancia práctica en términos de la magnitud del efecto, y es independiente del tamaño de la muestra. En la actualidad las revistas científicas de prestigio solicitan que los autores incluyan este coeficiente junto con los valores de  $p$ , ya que entre otros beneficios, permite la comparación directa de dos o más variables medidas en diferentes escalas, o de estudios independientes en un meta-análisis (Sullivan y Feinn, 2012).

El tamaño del efecto, es un valor que permite ver cuánto ha influido la variable independiente sobre la variable dependiente en un estudio experimental. En otras palabras, muestra la cuantía del cambio en la variable dependiente, que puede ser atribuida a la variable independiente. Sólo se debe calcular el tamaño del efecto después de determinar el nivel de significación estadística con una prueba apropiada, tal como hemos hecho en el presente estudio donde primero se determinó el valor de  $p$  y seguidamente el tamaño del efecto. No es necesario calcular el tamaño del efecto cuando

### III. Pacientes y Métodos

no hay diferencias significativas, pero nosotros lo mostramos en los resultados para mantener la homogeneidad en la presentación de los datos.

La medida más habitual para determinar el tamaño del efecto es mediante el coeficiente  $d$  de Cohen (Cohen, 1988). Cuando el coeficiente está entre  $d=0,2-0,4$  se considera un tamaño del efecto "pequeño"; entre  $d=0,5-0,7$  representa un tamaño del efecto "medio" y  $d\geq 0,8$  un tamaño del efecto "grande" (**Tabla 5**). Esto indica que si los valores medios de dos grupos muestran una  $d=0,2$  la diferencia es irrelevante o trivial, aunque sea estadísticamente significativa. El coeficiente  $d$  de Cohen puede tener un valor negativo, dependiendo de cómo se calcule la diferencia entre los grupos, pero la interpretación de los resultados es la misma que para los valores positivos.

<b>Tabla 5. Valor del coeficiente <math>d</math> de Cohen y su interpretación</b>	
$D$	Interpretación según Cohen
0,0	Sin efecto / Sin diferencia
0,1	
0,2	Efecto pequeño / Diferencia pequeña
0,3	
0,4	
0,5	Efecto intermedio / Diferencia moderada
0,6	
0,7	
0,8	Efecto grande / Diferencia grande
0,9	
$\geq 1$	

Al ser las sugerencias de Cohen un tanto arbitrarias, y no una definición absoluta, en el presente trabajo hemos establecido que los valores de  $d\geq 0,40$  sean considerados relevantes y representen diferencias significativas entre grupos.

Hay varias maneras de calcular el coeficiente  $d$  de Cohen, ya sea en base a la diferencia en la intensidad de una variable entre dos grupos (p. ej., diferencia en la intensidad del peor dolor entre hombres y mujeres) o en base a la frecuencia de aparición (p. ej., El, analgésicos administrados). La manera más sencilla de calcular la  $d$  de Cohen es como la diferencia entre dos medias dividido por una desviación estándar de los datos (**Figura 35**).

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s}$$

**Figura 35.** Fórmula utilizada para calcular el tamaño del efecto.

$d$  = coeficiente de Cohen;  $\bar{X}_1$  = media del primer grupo;  $\bar{X}_2$  = media del segundo grupo;  $s$  = desviación estándar.

Por último, para determinar que existe una diferencia clínicamente relevante entre dos grupos, además de la significación estadística ( $p < 0,05$ ) y el tamaño del efecto ( $d \geq 0,40$ ), asumimos que debe haber al menos un punto de diferencia entre las medianas, para las variables con escalas de 0-10 (o 1-10), y una diferencia del 10% en las variables con escala de 0-100%.

### 5.9. Presentación de los resultados

En la presentación de los resultados, hemos utilizado un esquema sencillo donde la influencia de los distintos factores (pre-, intra- y postoperatorios) se describe en relación a los resultados postoperatorios de dolor, satisfacción y otros efectos indeseados (EI). Para cada factor se muestra primero su influencia sobre los resultados de dolor y satisfacción y a continuación se analiza su influencia sobre la intensidad y frecuencia aparición de los EI. Los resultados se muestran en tablas y figuras, acompañados de un texto que describe detalladamente su contenido. Aunque podría parecer repetitivo, la Dirección del proyecto de Tesis ha considerado que para asegurar el aprendizaje y consolidar la formación del doctorando, el proyecto debe incluir ambas modalidades de presentación de resultados. Cada modalidad por separado (texto y tablas/figuras), debe formular o exponer los resultados con claridad y ser comprensible sin necesidad de acudir al otro. De esta forma se adquieren los conocimientos necesarios para presentar los resultados de forma breve y concisa (tablas y figuras) y a la vez elaborar un texto donde los resultados sean comprensibles sin la necesidad de tablas o imágenes.

### 5.10. Representación gráfica de los resultados

Para representar gráficamente los resultados del análisis hemos utilizado histogramas, gráficos de sectores y *forest plot*, según la naturaleza de los datos. Los *forest plot* se utilizan para representar los OR; el eje de abscisas se representa por lo general en una escala logarítmica, del 0,1-10, situando el eje de ordenadas en el valor 1. A los lados del eje de ordenadas se representan los OR, con dos líneas horizontales (brazos) que

### III. Pacientes y Métodos

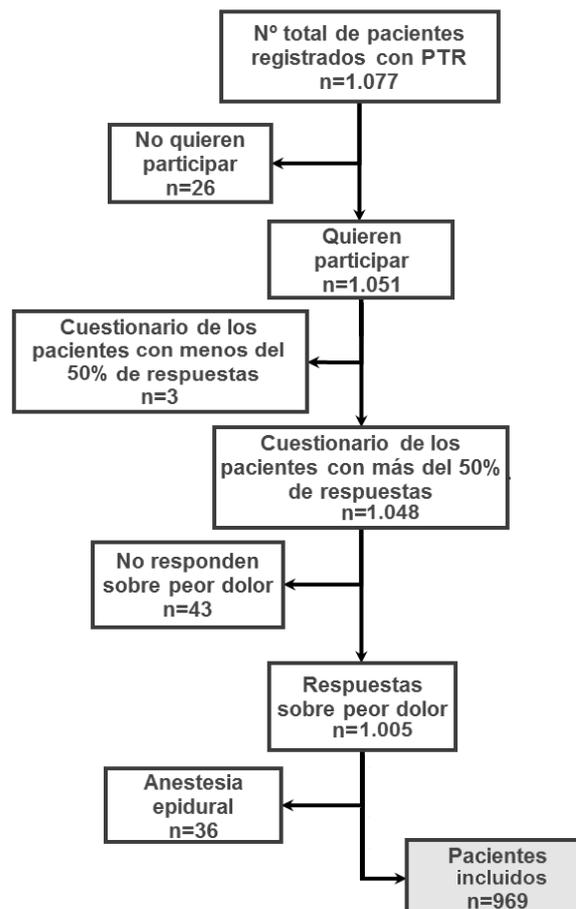
representan los IC 95%. Si una de las líneas cruza el eje de ordenadas (valor 1) se considera que el OR para ese factor de riesgo no es estadísticamente significativo. En cambio, si el OR y los intervalos de confianza se encuentran a la derecha del eje significa que ese factor incrementa el riesgo, mientras que si se encuentran a la izquierda se reduce ese riesgo.



## IV. RESULTADOS

### 1. Descripción de la muestra. Demografía y comorbilidades

En el presente estudio se reclutaron 1.077 pacientes intervenidos de PTR en los 11 hospitales que formaban el Consorcio Pain-Out, de los cuales se excluyeron 108 casos por los motivos que enumeramos a continuación. Los primeros casos excluidos fueron 26 pacientes que no aceptaron participar en el estudio y 3 pacientes que no pudieron (o supieron) responder a más de la mitad de las preguntas del cuestionario. También se excluyeron 43 pacientes cuyos cuestionarios no tenían cumplimentada la pregunta sobre el peor dolor percibido. En nuestro estudio, esta variable la consideramos indispensable para establecer si el tratamiento analgésico fue satisfactorio. Por último, se descartaron 16 pacientes intervenidos bajo anestesia epidural porque según las guías internacionales de tratamiento es una modalidad anestésica que podría ser inadecuada para la cirugía de PTR (Fischer y cols., 2008; Fowler y cols., 2008). Por tanto, el análisis de datos se llevó a cabo en 969 pacientes, tal como se muestra en la **Figura 36** que refleja los pacientes excluidos hasta alcanzar la muestra final.



**Figura 36.** Pacientes incluidos en el análisis estadístico.

Antes de iniciar el análisis de los resultados, se examinó la validez de los cuestionarios, examinando el número de respuestas completadas en cada uno de ellos. Por lo general, el cuestionario del proceso hospitalario, completado por los investigadores (Anexo 2), tuvo una tasa de cumplimentación muy alta (**Tabla 6**) ya que la mayoría de preguntas estaban contestadas en todos los cuestionarios (porcentaje de respuesta >95%). Sin embargo, algunas preguntas tenían un porcentaje de cumplimentación más bajo; por ejemplo, la altura se registró sólo en el 67,5% de casos, la duración de la cirugía en el 22%, y el tipo de anestesia en el 71% (preguntas M4 y M5).

En la **Tabla 6** observamos que los pacientes tenían una edad media de  $68,4 \pm 10,7$  años, siendo el 62% mujeres. El peso medio fue  $83,2 \pm 18,6$  kg, con una altura de  $164,6 \pm 14,5$  cm, lo que resulta en un Índice de Masa Corporal (IMC) de  $30,1 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup>. La altura solo se registró en 654 pacientes, por tanto el IMC sólo se pudo calcular el en 67% de los pacientes.

Prácticamente todos los pacientes presentaban comorbilidades. Debido al tipo de cirugía estudiada, no se registraron pacientes embarazadas ni en periodo de lactancia. En la historia clínica constaba que el 12,1% de pacientes había recibido analgésicos opioides de manera crónica antes del ingreso hospitalario. El cuestionario no incluía la opción de registrar la utilización crónica de otro tipo de analgésicos (AINEs, paracetamol, etc.).

Antes de la intervención quirúrgica casi todos los pacientes recibieron sedantes como premedicación anestésica (preguntas M1-M3), y en menor porcentaje analgésicos no-opioides u opioides. En el periodo intraoperatorio se registró la duración media de la cirugía que fue de casi dos horas (pregunta P2). El 60,6% de pacientes fueron intervenidos bajo anestesia general (AG) y el 39,4% restante bajo anestesia regional intratecal (IT).

**Tabla 6. Respuestas registradas en el cuestionario del proceso**

<b>Factores demográficos</b>	<b>Respuestas N (%)</b>	<b>Media ± DE</b>
D1. Mujeres (género)	969 (100%)	61,9% mujeres
D2. Edad	962 (99,3%)	68,4 ± 10,7 años
D3. Peso	950 (98,0%)	83,2 ± 18,6 kg
D4. Altura	654 (67,5%)	164,6 ± 14,5 cm
Índice de Masa corporal (IMC)*	644 (66,5%)	30,1 ± 5,7 kg/m <sup>2</sup>
<b>Historia clínica</b>	<b>Respuestas N (%)</b>	<b>% respuestas afirmativas</b>
H1. Comorbilidades	956 (98,7%)	78,5%
H2. Embarazo	942 (97,2%)	0%
H2. Lactancia	931 (96,1%)	0%
H3. Opioides crónicos	886 (91,4%)	12,1%
<b>Premedicación</b>		
M1. Sedantes	941 (97,1%)	79,8%
M2. No-opioides	958 (98,9%)	17,7%
M3. Opioides	956 (98,7%)	3,7%
<b>Intraoperatorio</b>		
P2. Duración de la cirugía (min)	262 (27,0%)	107 ± 39 min
M4. Anestesia General	692 (71,4%)	60,6%
M5. Anestesia Regional	689 (71,1%)	39,4%
M6. No-opioides	951 (98,1%)	50,4%
M7. Infiltración en la herida	889 (91,7%)	16,0%
M8. Opioides <sup>#</sup>	949 (97,9%)	85,3%
M8. Anestésicos locales	949 (97,9%)	74,5%
<b>URPA</b>		
M9. No-opioides	960 (99,1%)	61,8%
M10. Analgesia Regional	950 (98,0%)	51,6%
M11. Anestésicos locales	951 (98,1%)	44,3%
M11. Opioides	951 (98,1%)	54,9%
<b>UH</b>		
M12. No-opioides	954 (99,4%)	90,9%
M13. Analgesia Regional	958 (98,9%)	41,0%
M14. Anestésicos locales	963 (98,9%)	36,4%
M14. Opioides	963 (98,9%)	73,4%
M15. Dolor registrado en la historia clínica	936 (96,6%)	82,1%

Respuestas registradas en el cuestionario del proceso, que se incluye como Anexo 2  
N = número de pacientes que respondieron cada pregunta y porcentaje sobre el total.  
El % de respuestas afirmativas se ha calculado sobre el total de respuestas registradas.  
DE= desviación estándar; IMC = Índice de masa corporal; URPA = unidad de reanimación postanestésica; UH = Unidad de Hospitalización.  
La <sup>#</sup> indica el número (y %) de pacientes que recibieron opioides intraoperatorios.

Los fármacos analgésicos administrados durante la cirugía (periodo intraoperatorio), fueron utilizados con dos indicaciones distintas: i) como parte del protocolo anestésico (por vía endovenosa o espinal) para obtener analgesia intraoperatoria, y ii) antes del cierre de la herida quirúrgica para proporcionar analgesia de “transición” y analgesia postoperatoria (vía endovenosa). Los opioides se utilizan con ambas finalidades, aunque por lo general las características farmacocinéticas de los mismos son distintas. Así, en la población estudiada, el 85,3% de los pacientes recibieron opioides intraoperatorios, bien como anestésicos (remifentanilo, sufentanilo, fentanilo, alfentanilo) o como analgésicos (p. ej., tramadol, morfina, oxicodona, otros.). Por otra parte, la mitad de los pacientes tenían registrado la administración de analgésicos no-opioides (AINES, AA) antes de finalizar la cirugía. La mayor parte de los pacientes recibieron anestésicos locales (pregunta M8) bien como anestésicos principales (por vía espinal), o como analgésicos postoperatorios (bloqueos nerviosos periféricos e infiltración de la herida quirúrgica).

El cuestionario contenía una pregunta que nos permitió investigar si los hospitales participantes registraban de manera sistemática la intensidad del dolor de sus pacientes (pregunta M15), hecho que indirectamente refleja la calidad del tratamiento del dolor en cada centro. Observamos que en casi todos los centros la intensidad del dolor estaba registrada en la historia clínica hospitalaria, independientemente de si el paciente participaba o no en el estudio Pain-Out.

### **1.1. Resultados de dolor, satisfacción y efectos indeseados**

En el *cuestionario del paciente (PRO, Patient Reported Outcomes)* cumplimentado por el mismo paciente, los porcentajes de respuestas fueron por lo general superiores al 95%, con la excepción de las preguntas P4b-P4d, donde el número de respuestas registradas fue menor (entre 41-72%). La pregunta P4d sobre la interferencia del dolor con las actividades fuera de la cama la respondieron tan solo el 41% de los pacientes, quizás debido a la dificultad de los pacientes intervenidos de PTR para realizar este tipo de actividad en las primeras 24 horas del postoperatorio. La **Tabla 7** muestra las medias y medianas de las respuestas registradas en el cuestionario del paciente; para las preguntas categóricas (del tipo SI/NO) se muestra el número y % de respuestas afirmativas.

En las preguntas relacionadas con el dolor (P1, P2, P3, P4, P7 y P13) los pacientes indicaron de media una intensidad del peor dolor sufrido durante las primeras 24h del

#### IV. Resultados

postoperatorio de  $6,0 \pm 2,9$  puntos (NRS 0-10), que se considera un dolor moderado-intenso. Además, los pacientes indicaron que estuvieron aproximadamente una tercera parte del tiempo con dolor intenso. La interferencia del dolor con las actividades en la cama (cambiar de posición, reclinarse, etc.) fue moderada, y también lo fue la interferencia con el sueño, mientras que la interferencia con respirar profundamente o toser fue prácticamente nula. En cuanto al alivio del dolor obtenido mediante el tratamiento analgésico recibido (pregunta P7) los pacientes valoraron que se había logrado un porcentaje medio-alto ( $66,5 \pm 27,5\%$ ).

En el cuestionario PRO se preguntaba además sobre las características del dolor crónico previo a la cirugía (P13 y P13a). Los resultados muestran que el 85,6% de pacientes habían sufrido dolor constante o persistente durante al menos 3 meses antes del ingreso hospitalario, con una intensidad media elevada ( $6,8 \pm 2,1$  puntos).

En el resto de preguntas del cuestionario PRO consideradas dentro de la categoría "Satisfacción general", observamos que únicamente el 20,4% de pacientes hubiesen deseado recibir más tratamiento analgésico (P8). El 78,3% de pacientes consideraron haber recibido suficiente información sobre la analgesia recibida (P9), y valoraron su participación en la toma de decisiones sobre la analgesia en  $6,7 \pm 3,7$  puntos (P10). Globalmente, los pacientes valoraron la satisfacción con el tratamiento recibido (P11) de manera muy favorable, con un valor medio  $8,1 \pm 2,3$  puntos sobre 10. Además del tratamiento farmacológico, un 64,3% de pacientes utilizó alguna técnica no farmacológica (frío, calor, masajes, etc.) para aliviar su dolor (P12). Finalmente, los investigadores registraron que el 54,1% de los pacientes había precisado ayuda para responder al cuestionario PRO.

**Tabla 7. Respuestas registradas y valor medio en el cuestionario del paciente (PRO)**

Relacionadas con el dolor	Respuestas N (%)	Media ± DE	Mediana (RI)
P1. Peor dolor	969 (100%)	6,0 ± 2,9	7 (4-8)
P2. Menor dolor	957 (98,8%)	2,3 ± 2,2	2 (0-3)
P3. Porcentaje de tiempo con dolor intenso	908 (93,7%)	33,0±30,0%	30 (10-50)
P4.a Interferencia con actividades en la cama	871 (89,9%)	4,8 ± 3,3	5 (2-8)
P4.b. Intefer. al respirar profundamente o toser	649 (67,0%)	0,8 ± 1,8	0 (0-0)
P4.c. Interferencia con el sueño	674 (69,6%)	3,4 ± 3,4	2 (0-6)
P4.d. ¿Se ha levantado de la cama?	697 (71,9%)	Si = 274 (39,3%)	
P4.d. Interfer. con actividades fuera de la cama	400 (41,3%)	5,5 ± 3,3	6 (3-8)
P7. Porcentaje de alivio del dolor	826 (85,2%)	66,5±27,5%	70 (50-90)
P13. ¿Ha tenido dolor crónico?	962 (99,3%)	Si = 823 (85,6%)	
P13a. Intensidad del dolor crónico	783 (80,8%)	6,8 ± 2,1	7 (5-8)
Otros efectos indeseados	N (%)	Media ± DE	Mediana (RI)
P5.a. Ansiedad	947 (97,7%)	2,3 ± 3,0	1 (0-4)
P5.b. Indefensión	943 (97,3%)	2,4 ± 3,3	0 (0-4)
P6.a. Náuseas	958 (98,9%)	2,2 ± 3,2	0 (0-4)
P6.b. Somnolencia	953 (98,3%)	2,6 ± 3,0	2 (0-5)
P6.c. Prurito	953 (98,3%)	0,5 ± 1,7	0 (0-0)
P6.d. Mareo	953 (98,3%)	1,5 ± 2,5	0 (0-2)
Satisfacción general	N (%)	Media ± DE	Mediana (RI)
P8. ¿Le habría gustado recibir más analgesia?	951 (98,1%)	Si = 194 (20,4%)	
P9. ¿Ha recibido info. sobre tratamiento del dolor?	955 (98,6%)	Si = 748 (78,3%)	
P10. Participación en la toma de decisiones	849 (87,6%)	6,7 ± 3,7	8 (4-10)
P11. Grado de satisfacción con el tratamiento	897 (92,6%)	8,1 ± 2,3	9 (7-10)
P12. Métodos no farmacológicos	962 (99,3%)	Si = 619 (64,3%)	
¿Completó el cuestionario verbalmente?	697 (71,9%)	Si = 377 (54,1%)	

Las preguntas (P) se incluyen según la numeración que aparece en el cuestionario del paciente (PRO). Se muestran las respuestas registradas en escalas NRS 0-10 (dolor y EI). Los resultados de las preguntas categóricas (sí/no, P4d, P13, P8, P9, P12) se muestran como número y porcentaje (%) de pacientes con una respuesta afirmativa. RI = Rango intercuartil. DE= desviación estándar

Para los EI (preguntas P5 y P6) se obtuvieron valores medios muy bajos en la escala NRS 0-10 (entre 0,5-2,6 puntos). Este hecho implica que muchos pacientes no presentaban EI y por tanto indicaron una intensidad igual a cero. Para poder evaluar mejor la intensidad y prevalencia de los EI, en el análisis posterior se excluyeron aquellos registros de pacientes que no presentaban un determinado EI, o lo que es lo mismo, se incluyeron únicamente los pacientes que sufrieron EI (respuesta ≥1 puntos en una escala del 1-10). La **Tabla 8** muestra los resultados obtenidos cuando se utilizan los datos de pacientes que registraron respuestas ≥1 en las preguntas relacionadas con los EI.

#### IV. Resultados

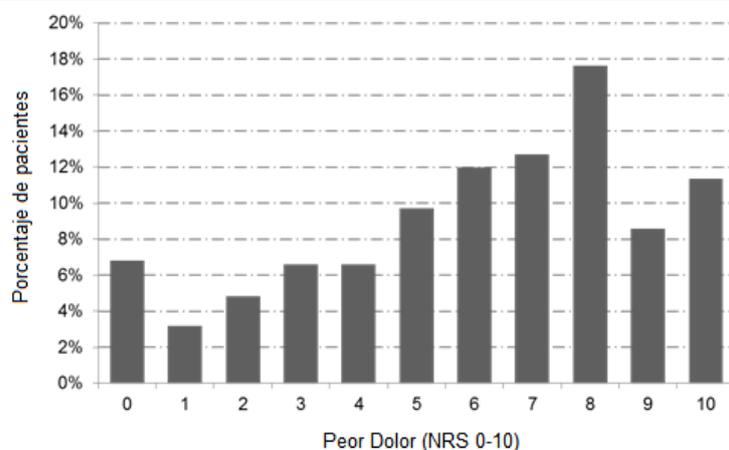
Observamos que la intensidad de los EI fue leve o moderada, siendo el valor más alto la sensación de indefensión ( $5,2 \pm 3,1$  puntos) y el valor más pequeño el prurito ( $3,8 \pm 2,7$  puntos). La frecuencia de aparición de los EI fue entre baja (14% de pacientes presentaron prurito) y moderada (56% presentaron somnolencia).

**Tabla 8. Efectos indeseados**

	N (%)	Media $\pm$ DE	Mediana (RI)
P5.a. Ansiedad	477 (49,2%)	$4,6 \pm 2,7$	4 (2-7)
P5.b. Indefensión	432 (44,6%)	$5,2 \pm 3,1$	5 (2-8)
P6.a. Náuseas	421 (43,4%)	$5,0 \pm 3,1$	5 (2-7)
P6.b. Somnolencia	547 (56,4%)	$4,6 \pm 2,7$	4 (2-7)
P6.c. Prurito	137 (14,1%)	$3,8 \pm 2,7$	3 (1-6)
P6.d. Mareo	362 (37,4%)	$3,9 \pm 2,6$	3 (2-6)

Número (N) de respuestas registradas y porcentaje (%), en una escala numérica del 1-10. DE = desviación estándar, RI = rango intercuartil

La **Figura 37** muestra la distribución de pacientes en relación al peor dolor. Las respuestas siguen una distribución no-normal (no simétrica), ya que la mayoría de pacientes (78%) presentaron dolor moderado-intenso ( $\geq 4$ , escala 0-10). La mayor frecuencia (17,6%) se observó en pacientes que presentaron un peor dolor de 8 puntos, lo que se considera un dolor intenso. El resto de variables del estudio (EI y satisfacción) también seguían una distribución no-normal, por lo que se utilizaron pruebas no-paramétricas para el análisis estadístico de los resultados. A partir de los resultados obtenidos al analizar la frecuencia de dolor moderado-intenso, se decidió investigar posibles diferencias entre aquellos pacientes que presentaron una intensidad de peor dolor mayor o menor de 4 puntos (escala 0-10).



**Figura 37.** Distribución de frecuencias del peor dolor. La figura muestra el porcentaje de pacientes según la puntuación del peor dolor (NRS 0-10). NRS = escala numérica

## 1.2. Correlación entre los resultados de dolor, efectos indeseados y satisfacción

Dado que no disponemos de una puntuación global que refleje o exprese de forma conjunta los resultados postoperatorios, investigamos si las variables de dolor, EI y satisfacción presentaban algún tipo de paralelismo o reciprocidad entre sí. Para ello utilizamos el test de Spearman, obteniendo las correlaciones bilaterales que se muestran en la **Tabla 9**.

Observamos que los coeficientes entre las intensidades de las variables de dolor (incluidas dentro de un cuadro en la Tabla 0) muestran en general, una correlación moderada-fuerte entre sí, siendo la más fuerte entre el peor dolor y el % de tiempo con dolor intenso ( $r=0,619$ ). Destacan también la correlación entre el peor dolor y la interferencia del dolor con las actividades en la cama ( $r=0,575$ ), y la correlación entre el % de tiempo con dolor intenso y la interferencia con el sueño ( $r=0,561$ ). La correlación entre el peor dolor y los EI fue en general débil o moderada, con la mejor correlación observada entre el peor dolor y la indefensión ( $r=0,385$ ). El resto de variables de dolor también presentaron una correlación moderada con los EI. La correlación entre los diferentes EI es mayoritariamente débil, o moderada en algunos casos, con el mayor coeficiente observado entre la ansiedad y la indefensión ( $r=0,583$ ). Por su parte la indefensión también correlaciona de forma moderada con la interferencia con el sueño y las actividades en la cama ( $r=0,508$  y  $0,465$  respectivamente) y con el % de tiempo con dolor intenso ( $r=0,459$ ). Otra correlación moderada se observó entre las variables náuseas y mareos ( $r=0,419$ ), que con frecuencia se presentan simultáneamente. La intensidad del peor dolor y la satisfacción con el tratamiento presentaron una correlación débil y negativa ( $r=-0,327$ ), indicando que cuanto mayor es la intensidad del dolor, menor es la satisfacción. La mayor correlación de la satisfacción con las demás variables se observó con el % de alivio del dolor ( $r=0,519$ ).

IV. Resultados

**Tabla 9. Correlación de Spearman entre los resultados de dolor, efectos indeseados y satisfacción**

	Peor Dolor	% tiempo dolor	Interfe. activ. cama	% de alivio	Interfe. con sueño	Ansiedad	Indefen.	Náuseas	Somnolen	Prurito	Mareos	Satisfac.
Peor Dolor	1 (969)											
% tiempo dolor	0,619** (908)	1 (908)										
Interfe. activ. cama	0,575** (871)	0,457** (829)	1 (871)									
% de alivio	-0,368** (826)	-0,497** (795)	-0,296** (781)	1 (826)								
Interfer. con sueño	0,497** (674)	0,561** (642)	0,522** (613)	-0,377** (586)	1 (674)							
Ansiedad	0,270** (947)	0,379** (890)	0,355** (852)	-0,326** (815)	0,391** (663)	1 (947)						
Indefensi n	0,385** (943)	0,459** (886)	0,465** (848)	-0,351** (812)	0,508** (661)	0,583** (940)	1 (943)					
Náuseas	0,202** (958)	0,150** (897)	0,171** (860)	-0,075* (819)	0,092* (666)	0,172** (940)	0,162** (936)	1 (958)				
Somnolen	0,255** (953)	0,241** (892)	0,366** (857)	-0,160** (819)	0,247** (662)	0,198** (937)	0,330** (934)	0,321** (947)	1 (953)			
Prurito	0,177** (953)	0,184** (894)	0,169** (857)	-0,140** (815)	0,166** (661)	0,156** (936)	0,209** (934)	0,178** (948)	0,259** (944)	1 (953)		
Mareos	0,177** (953)	0,218** (892)	0,137** (856)	-0,156** (815)	0,208** (661)	0,229** (936)	0,279** (933)	0,419** (948)	0,347** (945)	0,228** (945)	1 (953)	
Satisfac.	-0,327** (897)	-0,399** (858)	-0,242** (828)	0,519** (789)	-0,332** (640)	-0,271** (881)	-0,294** (878)	-0,046 (886)	-0,193** (882)	-0,139** (882)	-0,115** (881)	1 (897)

Correlación de Spearman. Entre paréntesis número de pacientes que han respondido ambas preguntas que se quieren relacionar. Las correlaciones bilaterales son significativas al nivel  $p < 0,01$  (\*\*) y  $p < 0,05$  (\*). La correlación puede ser muy débil (0,0-0,19), débil (0,20-0,39), moderada (0,40-0,59), fuerte (0,60-0,79) o muy fuerte (0,80-1).

## 2. Factores que modifican los resultados de dolor y otros efectos indeseados

En este apartado, hemos analizado los factores que podrían modificar las variables de dolor, los efectos indeseados y la satisfacción del paciente. Estos factores se seleccionaron a partir del cuestionario del proceso y se han agrupado de la forma siguiente: a) factores preoperatorios previos al ingreso hospitalario: sexo, edad, IMC, comorbilidades, dolor crónico, opioides crónicos y premedicación anestésica (administrada antes de iniciar la intervención; y b) factores intra- y postoperatorios: tipo de anestesia, técnicas analgésicas y fármacos analgésicos utilizados.

Al analizar los datos observamos que debido al elevado número de pacientes, la mayoría de las comparaciones entre grupos presentaban un valor de  $p < 0,05$ , por lo que deberían considerarse estadísticamente significativas. Sin embargo, las diferencias podían ser pequeñas y por tanto clínicamente irrelevantes, por lo que, en el presente trabajo, hemos introducido criterios más estrictos para considerar que las diferencias entre grupos son relevantes; los criterios utilizados son:

- el tamaño de los grupos (n) que se comparan tiene que ser  $> 10\%$  de la muestra
- debe existir significación estadística a nivel de  $p < 0,05$
- el valor del tamaño del efecto ( $d$  de Cohen) debe ser  $d \geq 0,4$
- la diferencia entre medianas debe ser  $> 1$  punto (o un  $10\%$ )

Se muestran a continuación los resultados obtenidos al analizar los distintos factores que pueden influir sobre los resultados postoperatorios de dolor, satisfacción y efectos indeseados.

### 2.1. Factores preoperatorios

#### 2.1.1. Factores previos al ingreso hospitalario

El objetivo final del presente análisis es determinar los principales factores que inciden en los resultados postoperatorios después de las PTR, con el fin de proponer cambios viables orientados a mejorar los resultados. Los factores analizados en este apartado están relacionados con las características intrínsecas (demográficas) de cada paciente y por lo general no pueden ser modificados; se incluyen también otros factores que podrían ser modificados mediante algún tratamiento específico antes de la intervención de PTR, como son el peso (IMC), comorbilidades y el dolor crónico.

#### IV. Resultados

La **Tabla 10** muestra los resultados de la influencia del sexo sobre los resultados de dolor, satisfacción y EI. Se observa que existen diferencias estadísticamente significativas entre sexos en algunas variables del dolor. Así, las mujeres registraron una intensidad del peor dolor más alta, más tiempo con dolor intenso y una mayor interferencia con las actividades en la cama debida al dolor. Sin embargo, el tamaño de efecto en estas tres variables es muy pequeño, por lo que, según los criterios del estudio, consideramos que las diferencias entre mujeres y hombres para estas variables no son relevantes. El porcentaje de alivio y la interferencia con sueño no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos, igual que la satisfacción con el tratamiento recibido, ya que tanto mujeres como hombres indicaron un nivel de satisfacción que mostró un valor medio de 8,1 puntos (escala 0-10).

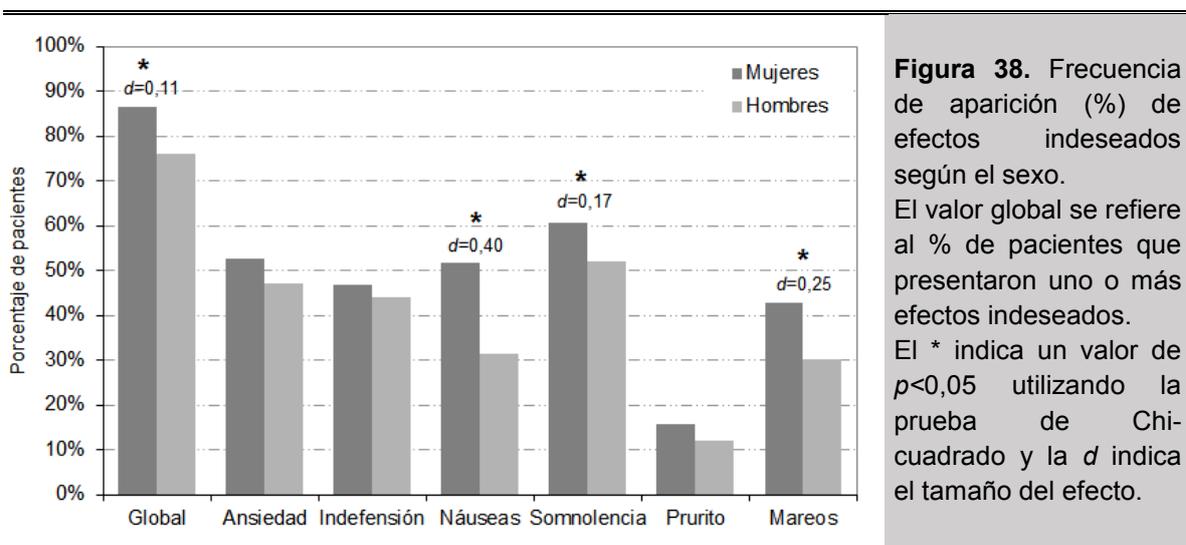
<b>Tabla 10. Influencia del sexo sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI</b>						
	<b>Peor dolor</b>	<b>% tiempo con dolor</b>	<b>Interferencia activ. cama</b>	<b>% de alivio</b>	<b>Interferencia con sueño</b>	<b>Satisfacción tratamiento</b>
<b>Mujeres</b> <b>600 (61,9%)</b>	6,3 ± 3,0 7 (4-8)	35,1 ± 30,8 30 (10-60)	5,0 ± 3,4 5 (2-8)	68,1 ± 26,6 70 (50-90)	3,5 ± 3,5 3 (0-7)	8,1 ± 2,2 9 (7-10)
<b>Hombres</b> <b>369 (38,1%)</b>	5,6 ± 2,8 6 (4-8)	29,8 ± 28,6 20 (10-50)	4,4 ± 3,2 4 (2-7)	64,2 ± 28,7 70 (50-90)	3,1 ± 3,2 2 (0-5)	8,1 ± 2,3 9 (7-10)
<b>Valor p</b>	<i>&lt;0,001</i>	<i>0,019</i>	<i>0,012</i>	<i>0,073</i>	<i>0,188</i>	<i>0,651</i>
<b>Tamaño del efecto</b>	<i>0,24</i> (0,00-0,52)	<i>0,18</i> (-2,39-3,14)	<i>0,18</i> (-0,11-0,52)	<i>0,14</i> (-2,20-3,230)	<i>0,13</i> (-0,20-0,52)	<i>-0,01</i> (-0,20-0,23)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>Mujeres</b>	4,8 ± 2,7 5 (2-7)	5,6 ± 3,1 5 (3-8)	5,2 ± 3,1 5 (2-8)	4,9 ± 2,6 5 (3-7)	4,1 ± 2,7 4 (2-6)	4,3 ± 2,6 3 (2-7)
<b>Hombres</b>	4,3 ± 2,7 4 (2-6)	4,5 ± 3 4 (2-7)	4,3 ± 3,0 3 (2-7)	3,9 ± 2,6 3 (2-5)	3,1 ± 2,7 2 (1-5)	3,1 ± 2,3 2 (1-4)
<b>Valor p</b>	<i>0,028</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>0,003</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>0,031</i>	<i>&lt;0,001</i>
<b>Tamaño del efecto</b>	<i>0,20</i> (-0,1-0,60)	<i>0,36</i> (0,00-0,83)	<i>0,32</i> (-0,02-0,87)	<i>0,41</i> (0,14-0,77)	<i>0,36</i> (-0,19-1,15)	<i>0,46</i> (0,14-0,89)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

En cuanto a los EI se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las variables, siendo las mujeres las que indicaron una mayor intensidad. Destacamos el

tamaño del efecto de la somnolencia y mareos que fue  $d > 0,40$ ; además estas variables presentan unas diferencias en la mediana de dos puntos y un punto, respectivamente.

Analizamos a continuación la frecuencia de aparición de los EI (**Figura 38**). Cuando se analizaron globalmente, observamos que las mujeres mostraron una frecuencia significativamente mayor, con una mayor intensidad de náuseas, somnolencia y mareos. Sin embargo, únicamente la frecuencia de aparición de las náuseas, fue aproximadamente un 20% mayor en mujeres, mostró un valor de  $p < 0,05$  y un tamaño del efecto con un valor de  $d = 0,40$ , por lo que podemos concluir que hay más mujeres que presentan náuseas en el postoperatorio de las PTR.



**Figura 38.** Frecuencia de aparición (%) de efectos indeseados según el sexo. El valor global se refiere al % de pacientes que presentaron uno o más efectos indeseados. El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la  $d$  indica el tamaño del efecto.

A modo de resumen, observamos que en el postoperatorio de las PTR las mujeres muestran una intensidad de dolor similar a los hombres, aunque presentan una mayor frecuencia de náuseas y mayor intensidad de somnolencia y mareos.

Se investigó a continuación la influencia de la edad sobre los resultados postoperatorios de dolor, satisfacción y EI.

Al ser la edad una variable continua se examinó la posible correlación (*Spearman*) entre la edad y cada una de las variables registradas en el postoperatorio. No se observó ninguna correlación estadísticamente significativa, exceptuando la correlación de la edad con la interferencia con el sueño, aunque esta correlación fue muy pequeña ( $r = -0,147$ ).

En nuestro estudio, la edad media de la muestra fue de  $68,4 \pm 10,7$  años, siendo la mayoría de ellos (el 67,9%), mayores de 65 años. Comparamos a continuación los resultados de la intensidad de las distintas variables (dolor, EI) cuando se agruparon los pacientes en mayores y menores de 65 años (variable dicotómica). Los resultados se

#### IV. Resultados

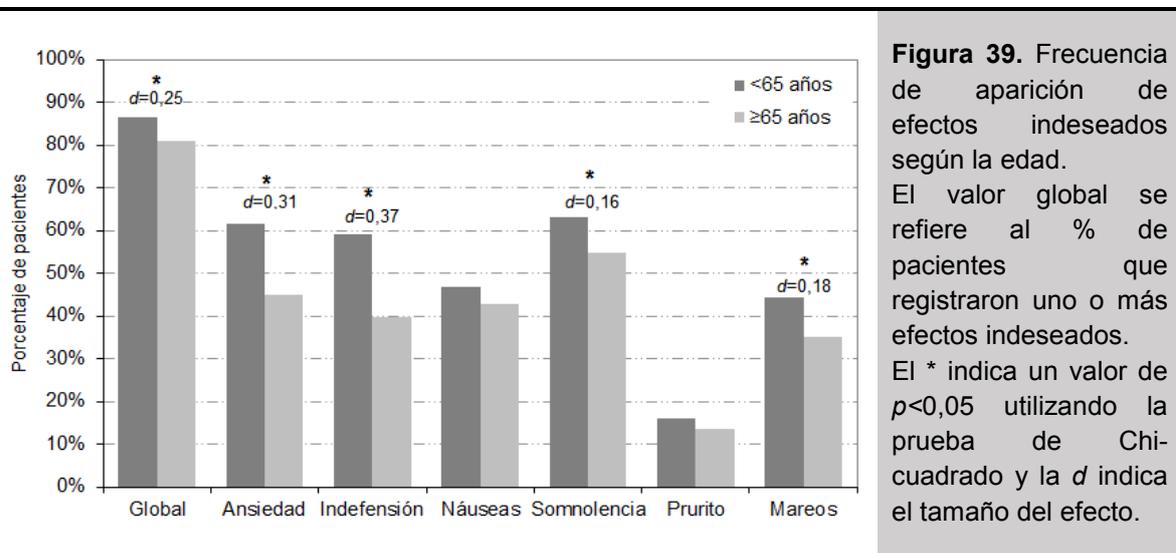
muestran en la **Tabla 11**. Cuando se analizaron las variables relacionadas con la intensidad del dolor, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos; tan solo la interferencia con el sueño fue mayor en los pacientes menores de 65 años, pero con un tamaño del efecto pequeño. Tampoco se observaron diferencias entre grupos en la intensidad de los EI ni en la satisfacción.

<b>Tabla 11. Influencia de la edad sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI</b>						
	<b>Peor dolor</b>	<b>% tiempo con dolor</b>	<b>Interferencia activ. cama</b>	<b>% de alivio</b>	<b>Interferencia con sueño</b>	<b>Satisfacción tratamiento</b>
<b>&lt;65 años 309 (32,1%)</b>	6,2 ± 2,8 7 (4-8)	34,6 ± 29,1 30 (10-50)	4,8 ± 3,2 5 (2-8)	65,4 ± 26,6 70 (50-90)	3,9 ± 3,3 3 (1-7)	8,0 ± 2,2 9 (7-10)
<b>≥65 años 653 (67,9%)</b>	5,9 ± 3,0 6 (4-8)	32,0 ± 30,5 20 (0-50)	4,8 ± 3,4 5 (2-8)	67,1 ± 28,1 70 (50-90)	3,1 ± 3,4 2 (0-6)	8,1 ± 2,3 9 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,328	0,072	0,940	0,213	0,001	0,137
<b>Tamaño del efecto</b>	0,08 (-0,22-0,31)	0,09 (-3,21-2,52)	-0,01 (-0,37-0,27)	-0,06 (-3,22-2,28)	0,23 (-0,18-0,55)	-0,06 (-0,32-0,12)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>&lt;65 años</b>	4,5 ± 2,6 4 (2-6)	5,2 ± 3,0 5 (3-8)	4,7 ± 3,0 4 (2-7)	4,5 ± 2,7 4 (2-6)	3,7 ± 2,8 2 (1-6)	3,8 ± 2,7 3 (2-6)
<b>≥65 años</b>	4,7 ± 2,7 4 (2-7)	5,2 ± 3,1 5 (2-8)	5,1 ± 3,1 5 (2-8)	4,6 ± 2,6 4 (2-7)	3,9 ± 2,7 3 (1-6)	4,0 ± 2,5 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,577	0,932	0,211	0,552	0,650	0,269
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,07 (-0,43-0,25)	0,00 (-0,43-0,39)	-0,14 (-0,63-0,22)	-0,04 (-0,43-0,23)	-0,07 (-0,84-0,50)	-0,08 (-0,54-0,25)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

Analizamos a continuación la frecuencia de aparición de EI según que los pacientes fueran mayores o menores de 65 años. Observamos que los pacientes menores de 65 años presentaban EI con mayor frecuencia (valor global), mostrando más ansiedad, indefensión, somnolencia y mareos (**Figura 39**). Sin embargo, el tamaño del efecto fue pequeño o muy pequeño para todas las variables.

En resumen, en la población estudiada los pacientes de edad superior a los 65 años presentan unos resultados postoperatorios de dolor, satisfacción y EI similares a los pacientes menores de 65 años.



El siguiente factor demográfico evaluado fue la influencia del índice de masa corporal (IMC) sobre los resultados de dolor, satisfacción y EI. Al igual que con la edad, también se evaluó la correlación de Spearman entre el IMC y las distintas variables. No se observó ninguna correlación estadísticamente significativa entre el aumento del IMC y la intensidad de los resultados postoperatorios.

Para convertir el IMC a una variable dicotómica, agrupamos a los pacientes de la forma siguiente: aquellos con un IMC inferior a  $30 \text{ kg/m}^2$  (el 51,2%) y aquellos con un IMC igual o superior a 30 (48,8%). La comparación entre grupos mediante la prueba  $U$  de Mann-Whitney, muestra que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables de intensidad del dolor ni de satisfacción (**Tabla 12**).

Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a la intensidad de los EI, excepto en la indefensión ( $p < 0,021$ ), donde los pacientes con un  $\text{IMC} \geq 30$ , indicaron una sensación de indefensión significativamente mayor, aunque la  $d$  de Cohen indica que el tamaño del efecto es pequeño ( $d = -0,28$ ) y por tanto puede considerarse irrelevante. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos al analizar la frecuencia de aparición de EI (**Figura 40**), siendo el tamaño del efecto de todas las variables muy pequeño o nulo.

#### IV. Resultados

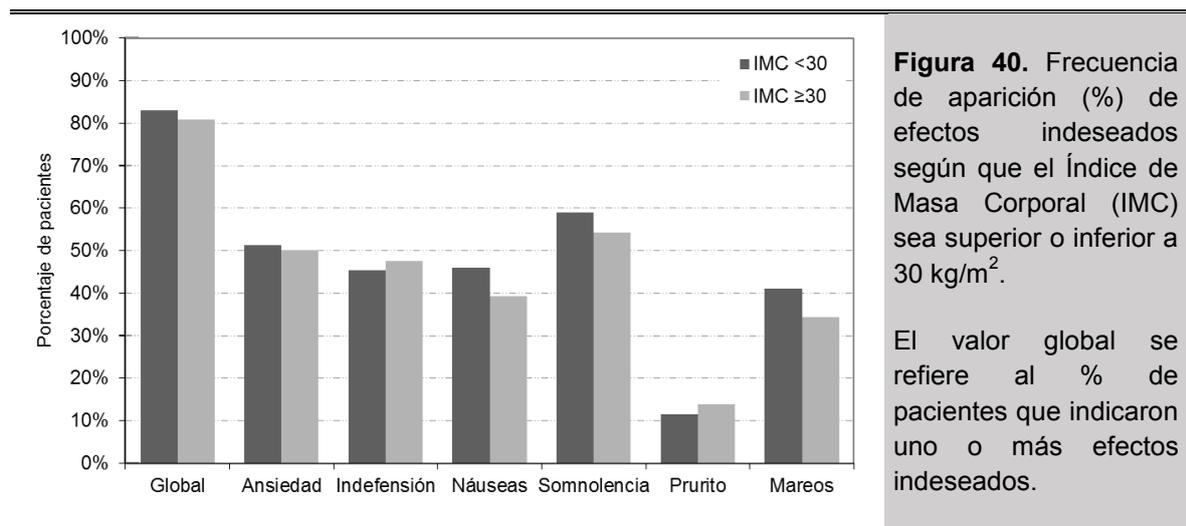
**Tabla 12. Influencia del Índice de masa corporal (IMC) sobre intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>IMC &lt;30</b> <b>330</b> <b>(51,2%)</b>	5,8 ± 2,8 6 (4-8)	30,1 ± 28,1 20 (10-50)	4,5 ± 3,1 4 (2-7)	67,8 ± 25,1 70 (50-90)	3,4 ± 3,3 2 (0-6)	8,2 ± 2,1 9 (7-10)
<b>IMC ≥30</b> <b>314</b> <b>(48,8%)</b>	5,8 ± 2,9 6 (4-8)	30,5 ± 29,4 20 (10-50)	4,6 ± 3,3 4 (2-8)	68,5 ± 27,6 70 (50-90)	3,3 ± 3,3 2 (0-6)	8,1 ± 2,6 9 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,939	0,977	0,923	0,387	0,877	0,641
<b>Tamaño del efecto</b>	0,02 (-0,28-0,34)	-0,01 (-3,09-3,33)	-0,02 (-0,37-0,37)	-0,03 (-2,91-3,28)	0,01 (-0,36-0,38)	0,05 (-0,19-0,3)

	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>IMC &lt;30</b>	4,2 ± 2,5 4 (2-6)	4,7 ± 2,9 4 (2-7)	4,7 ± 3 4 (2-7)	4,1 ± 2,5 4 (2-6)	3,6 ± 2,4 2 (2-6)	3,8 ± 2,4 3 (2-6)
<b>IMC ≥30</b>	4,7 ± 2,8 5 (2-7)	5,5 ± 3,1 5 (3-8)	4,7 ± 2,9 4 (2-7)	4,4 ± 2,6 4 (2-6)	4,2 ± 3 4 (1-7)	3,9 ± 2,7 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,080	0,021	0,906	0,398	0,537	0,957
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,21 (-0,59-0,22)	-0,28 (-0,74-0,22)	0,02 (-0,46-0,54)	-0,09 (-0,45-0,3)	-0,22 (-0,99-0,68)	-0,05 (-0,46-0,46)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

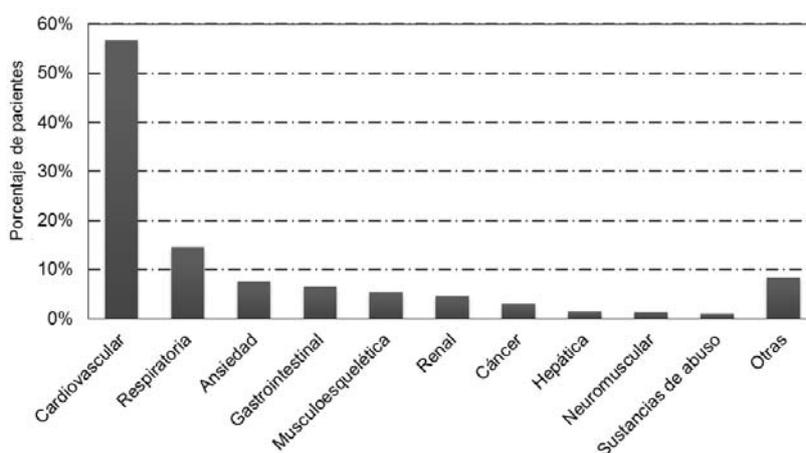


**Figura 40.** Frecuencia de aparición (%) de efectos indeseados según que el Índice de Masa Corporal (IMC) sea superior o inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más efectos indeseados.

Por tanto, en nuestras condiciones experimentales, el IMC carece de influencia sobre los resultados postoperatorios de las PTR.

Dadas las características demográficas de los pacientes intervenidos de PTR, analizamos a continuación la influencia de las comorbilidades sobre los resultados postoperatorios. En primer lugar se definieron y clasificaron las distintas comorbilidades, observando que son muy numerosas. Así, aproximadamente el 80% de pacientes de la muestra presentaba algún tipo de comorbilidad. Cada paciente presentó  $1,2\pm 0,9$  comorbilidades diferentes de media, mientras que únicamente un 20% no presentó ninguna comorbilidad en el momento de la cirugía, aparte del deterioro de la articulación de la rodilla. Las comorbilidades más frecuentes (**Figura 41**) fueron de tipo cardiovascular (principalmente hipertensión) presente en el 57% de los pacientes, seguidas de comorbilidad respiratoria (15%), trastornos afectivos como la ansiedad (8%) y comorbilidades de tipo gastrointestinal (7%).



**Figura 41.** Frecuencia y naturaleza de las comorbilidades registradas. Porcentaje de pacientes que presentan un determinado tipo de patología (comorbilidad).

Una vez establecida la prevalencia y el tipo de comorbilidades investigamos si su presencia podía influir negativamente sobre los resultados postoperatorios de dolor, satisfacción y el resto de EI (**Tabla 13**). Para ello comparamos los valores obtenidos al registrar las distintas variables en pacientes que presentaban (o no) comorbilidades, no observando diferencias estadísticamente significativas en ninguna variable.

La comparación de la frecuencia de aparición de los distintos EI entre los dos grupos, tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas (**Figura 42**). Teniendo en cuenta el tamaño de la muestra de los grupos, los resultados muestran por tanto que la presencia de comorbilidades no influye en los resultados postoperatorios en pacientes intervenidos de PTR.

#### IV. Resultados

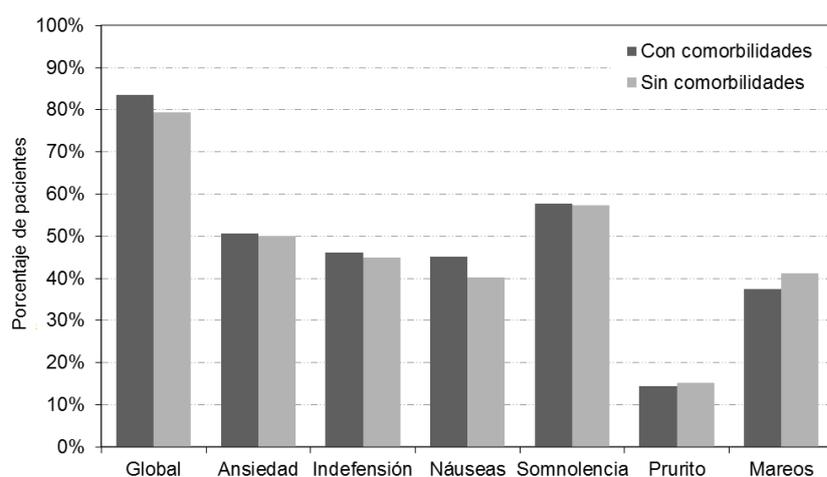
**Tabla 13. Influencia de las comorbilidades sobre intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b>	5,9 ± 2,8	34,2 ± 28,9	4,7 ± 3,3	68,1 ± 26,5	3,4 ± 3,3	8,2 ± 2,1
<b>195 (20,4%)</b>	7 (4-8)	30 (10-50)	4 (2-8)	70 (50-90)	3 (0-6)	9 (7-10)
<b>Sí</b>	6,0 ± 2,9	32,8 ± 30,4	4,8 ± 3,4	66,0 ± 27,9	3,3 ± 3,4	8,0 ± 2,3
<b>761 (79,6%)</b>	6 (4-8)	20 (10-50)	5 (2-8)	70 (50-90)	2 (0-6)	9 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,599	0,373	0,806	0,463	0,692	0,516
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,04 (-0,44-0,17)	0,05 (-4,13-2,28)	-0,02 (-0,5-0,23)	0,08 (-3,88-2,23)	0,02 (-0,48-0,32)	0,07 (-0,23-0,24)

	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>No</b>	4,3 ± 2,8	5,4 ± 3,2	4,9 ± 2,9	4,5 ± 2,7	3,5 ± 2,7	4,0 ± 2,9
	4 (2-6)	5 (2-8)	4 (2-7)	4 (2-6)	2 (1-5)	3 (2-6)
<b>Sí</b>	4,7 ± 2,7	5,2 ± 3,0	5,0 ± 3,1	4,6 ± 2,7	3,9 ± 2,7	3,9 ± 2,5
	5 (2-7)	5 (2-8)	5 (2-8)	4 (2-7)	3 (1-6)	3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,100	0,507	0,948	0,736	0,538	0,868
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,17 (-0,72-0,1)	0,09 (-0,59-0,41)	-0,02 (-0,67-0,31)	-0,03 (-0,54-0,22)	-0,15 (-1,14-0,37)	0,03 (-0,6-0,32)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).



**Figura 42.** Frecuencia de aparición (%) de efectos indeseados según la presencia de comorbilidades.

El valor global se refiere al % de pacientes que presentaron uno o más efectos indeseados.

Analizamos a continuación la posible influencia de las comorbilidades más frecuentes (cardiovasculares, respiratorias y trastornos afectivos) sobre los resultados postoperatorios. Debido a su elevada prevalencia en la muestra, analizamos en primer lugar la comorbilidad cardiovascular. Al analizar su influencia sobre los resultados postoperatorios (**Tabla 14**) observamos que estos pacientes presentaron una mayor interferencia con el sueño y una mayor intensidad de somnolencia; sin embargo en ambos casos, el tamaño del efecto fue muy pequeño, es decir que para estas variables la diferencia entre los dos grupos la consideramos insignificante.

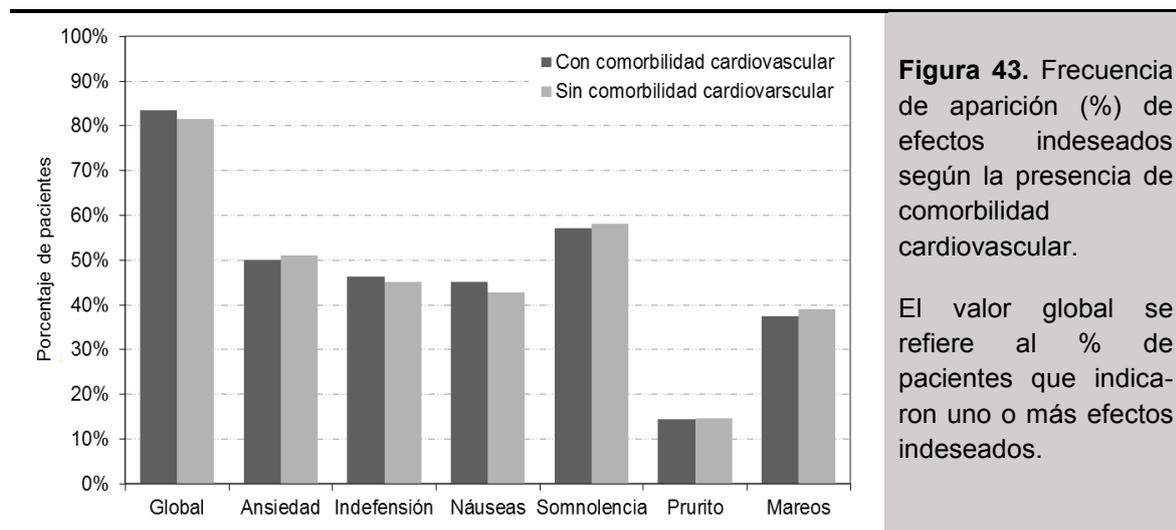
**Tabla 14. Influencia de la comorbilidad cardiovascular sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b> <b>406 (42,5%)</b>	6,0 ± 2,8 7 (4-8)	32,9 ± 29,4 30 (10-50)	4,9 ± 3,3 5 (2-8)	66,2 ± 27,6 70 (50-90)	3,8 ± 3,4 3 (0-7)	8,2 ± 2,2 9 (7-10)
<b>Sí</b> <b>550 (57,5%)</b>	6,0 ± 2,9 7 (4-8)	33,2 ± 30,6 20 (10-50)	4,7 ± 3,4 4,5 (2-8)	66,7 ± 27,6 70 (50-90)	3,0 ± 3,3 2 (0-6)	8,1 ± 2,3 9 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,801	0,968	0,327	0,808	0,002	0,879
<b>Tamaño del efecto</b>	0,00 (-0,28-0,24)	-0,01 (-2,95-2,64)	0,07 (-0,27-0,37)	-0,02 (-2,9-2,5)	0,24 (-0,16-0,57)	0,03 (-0,19-0,24)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>No</b>	4,5 ± 2,7 4 (2-7)	5,1 ± 3,1 5 (2-8)	5,0 ± 3,0 4 (2-8)	4,9 ± 2,7 5 (2-7)	3,5 ± 2,6 2 (1-5)	3,9 ± 2,7 3 (2-6)
<b>Sí</b>	4,7 ± 2,7 5 (2-7)	5,3 ± 3,1 5 (3-8)	5,0 ± 3,1 5 (2-7)	4,3 ± 2,6 4 (2-6)	4,1 ± 2,8 4 (1-7)	4,0 ± 2,5 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,428	0,531	0,677	0,022	0,227	0,340
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,06 (-0,44-0,25)	-0,06 (-0,52-0,31)	0,02 (-0,43-0,41)	0,20 (-0,15-0,49)	-0,22 (-0,89-0,4)	-0,05 (-0,47-0,29)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

#### IV. Resultados

En la **Figura 43** podemos observar que la frecuencia de aparición de EI es similar en los pacientes con o sin comorbilidad cardiovascular.

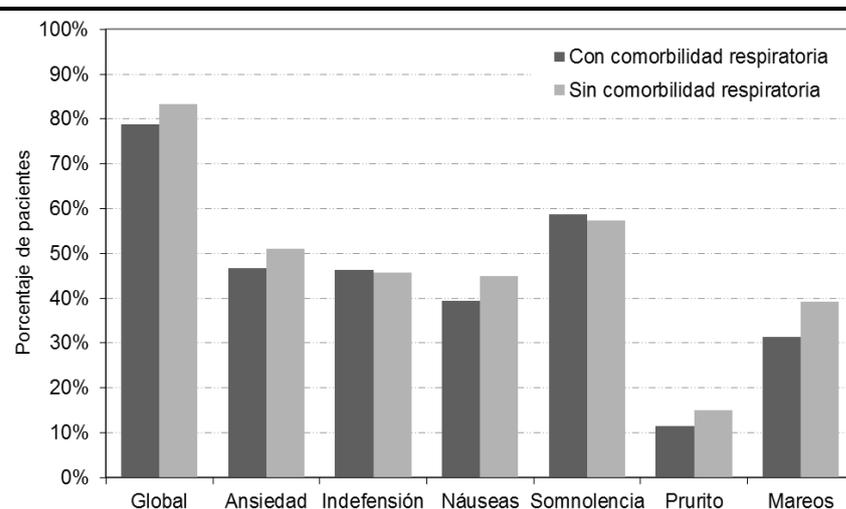


Se evaluó a continuación la influencia de la comorbilidad respiratoria sobre los resultados postoperatorios. Las preguntas del cuestionario del proceso que evaluaban la comorbilidad respiratoria incluyen afecciones tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma o la apnea del sueño (Anexo 2). Aproximadamente el 15% de pacientes de la muestra presentaron alguna comorbilidad respiratoria. Los resultados de la influencia de estas afecciones sobre el dolor, la satisfacción y los EI fueron todos ellos negativos (**Tabla 15** y **Figura 44**), ya que no se observó influencia alguna sobre ninguna de las variables.

**Tabla 15. Influencia de la comorbilidad respiratoria sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b> <b>815 (85,3%)</b>	6,0 ± 2,9 6 (4-8)	33,1 ± 30,1 30 (10-50)	4,8 ± 3,3 5 (2-8)	66,4 ± 27,9 70 (50-90)	3,3 ± 3,3 2 (0-6)	8,1 ± 2,2 9 (7-10)
<b>Sí</b> <b>141 (14,7%)</b>	6,2 ± 2,9 7 (4-8)	32,8 ± 30,1 20 (10-50)	4,8 ± 3,4 5 (2-8)	67,3 ± 25,9 70 (50-90)	3,8 ± 3,5 3 (0-7)	7,8 ± 2,4 8 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,411	0,909	0,968	0,983	0,192	0,113
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,06 (-0,26-0,41)	0,01 (-2,12-5,13)	0,00 (-0,25-0,58)	-0,03 (-2,1-4,69)	-0,15 (-0,42-0,56)	0,15 (-0,01-0,57)
	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>No</b>	4,6 ± 2,7 4 (2-7)	5,2 ± 3,1 5 (2-8)	4,9 ± 3,1 5 (2-8)	4,5 ± 2,7 4 (2-7)	3,9 ± 2,8 3 (1-6)	3,9 ± 2,6 3 (2-6)
<b>Sí</b>	4,9 ± 2,9 5 (2-7)	5,2 ± 3,1 5 (2-8)	5,3 ± 2,8 5 (3-7)	4,9 ± 2,7 5 (2-7)	3,4 ± 2,3 2 (2-5)	4,1 ± 2,7 3 (2-7)
<b>Valor p</b>	0,573	0,918	0,292	0,250	0,780	0,680
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,10 (-0,36-0,62)	-0,02 (-0,33-0,76)	-0,12 (-0,43-0,63)	-0,13 (-0,38-0,45)	0,17 (-0,32-1,28)	-0,08 (-0,36-0,72)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

**Figura 44.** Frecuencia de aparición (%) de efectos indeseados según la presencia de comorbilidad respiratoria.

El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más efectos indeseados.

El último factor analizado en relación a las comorbilidades fue la influencia de los trastornos afectivos sobre los resultados del postoperatorio. Como se ha comentado en la Introducción del presente proyecto, el estado de ánimo del paciente puede modificar la intensidad de dolor (Theunissen y cols., 2012), ya que afecta al componente psicológico-afectivo del mismo. En la muestra estudiada, el 7,7% de pacientes tenía diagnosticado

#### IV. Resultados

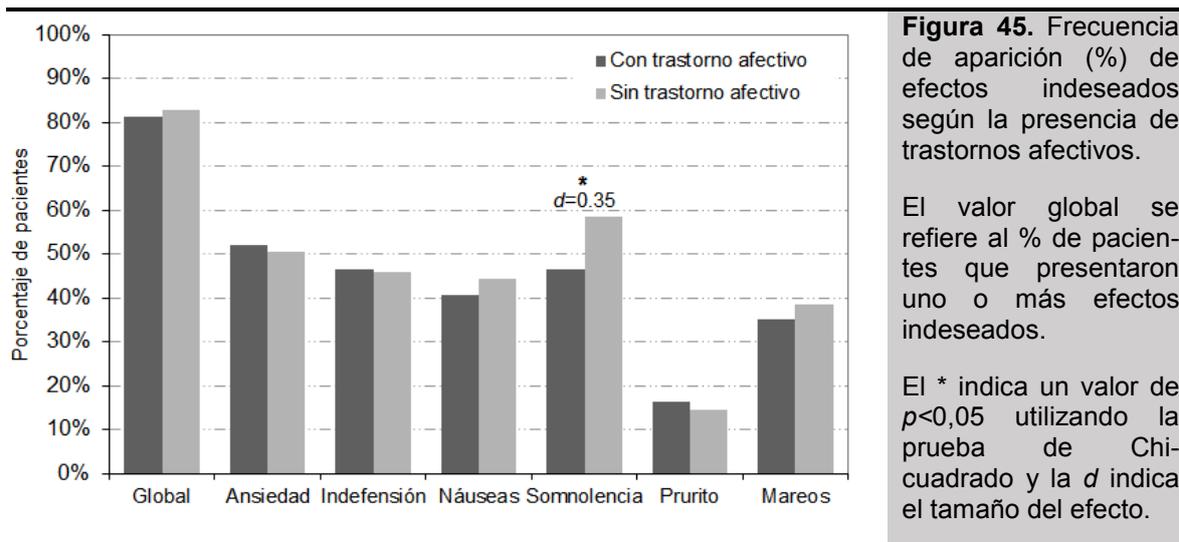
algún tipo de trastorno afectivo, incluyendo ansiedad, depresión, desorden bipolar, fobias o síndrome de estrés postraumático.

La **Tabla 16** muestra la influencia de los trastornos afectivos sobre los resultados postoperatorios. Se puede observar que los pacientes con algún trastorno afectivo indicaron una intensidad del peor dolor y un % de alivio significativamente mayores que los pacientes sin trastornos. Sin embargo, el tamaño del efecto de estas variables muestra que las diferencias fueron pequeñas y consideramos por tanto que carecen de relevancia clínica. La intensidad de las náuseas fue el único EI significativamente mayor en los pacientes con trastornos afectivos, con un tamaño del efecto  $d=-0,46$ .

<b>Tabla 16. Influencia de los trastornos afectivos sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI</b>						
	<b>Peor dolor</b>	<b>% tiempo con dolor</b>	<b>Interferencia activ. cama</b>	<b>% de alivio</b>	<b>Interferencia con sueño</b>	<b>Satisfacción tratamiento</b>
<b>No</b>	6,0 ± 2,9	33,2 ± 30	4,7 ± 3,3	66,1 ± 27,5	3,3 ± 3,3	8,1 ± 2,2
<b>882 (92,3%)</b>	6 (4-8)	30 (10-50)	5 (2-8)	70 (50-90)	2 (0-6)	9 (7-10)
<b>Sí</b>	6,4 ± 3,4	30,6 ± 31,8	5,4 ± 3,7	72,9 ± 28,9	4,4 ± 4,1	7,8 ± 2,7
<b>74 (7,7%)</b>	8 (5-9)	20 (0-55)	6,5 (2-9)	80 (60-100)	4 (0-8)	9 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,045	0,293	0,165	0,031	0,091	0,633
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,16	0,09	-0,20	-0,25	-0,33	0,14
	(-0,35-0,61)	(-1,95-7,87)	(-0,43-0,75)	(-2,20-7,61)	(-0,60-0,72)	(-0,01-0,81)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>No</b>	4,6 ± 2,7	5,2 ± 3,1	4,9 ± 3,1	4,5 ± 2,7	3,8 ± 2,8	3,9 ± 2,6
	4 (2-7)	5 (2-8)	4 (2-7)	4 (2-7)	3 (1-6)	3 (2-6)
<b>Sí</b>	5,3 ± 2,5	5,7 ± 3	6,3 ± 2,9	5,1 ± 2,5	3,6 ± 2	4,5 ± 2,4
	5 (3-8)	5,5 (3-9)	7 (4-9)	5 (3-7)	4 (2-5)	4,5 (3-7)
<b>Valor p</b>	0,054	0,247	0,016	0,149	0,917	0,115
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,29	-0,19	<b>-0,46</b>	-0,22	0,09	-0,24
	(-0,54-0,50)	(-0,49-0,80)	(-0,76-0,59)	(-0,45-0,61)	(-0,41-1,23)	(-0,52-0,66)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

La frecuencia de aparición de EI fue similar en pacientes con y sin trastornos afectivos (**Figura 45**), excepto la somnolencia, que fue más frecuente en los pacientes sin trastornos afectivos pero con un tamaño del efecto pequeño ( $d=0,35$ ).



A pesar de que la presencia de trastornos afectivos induce una mayor intensidad de náusea, el número de pacientes (7,7% de la muestra) impide alcanzar conclusiones definitivas.

La influencia del resto de comorbilidades sobre los resultados postoperatorios no fueron analizadas debido a que su incidencia era muy baja (menos el 5% de casos).

El dolor crónico preoperatorio es la causa principal por la que los pacientes son intervenidos de PTR, y se ha postulado que podría tener una influencia sobre los resultados del postoperatorio. En la recogida de datos, el cuestionario del paciente incluye una pregunta (P13) que examina si los pacientes presentaron “*dolor constante o persistente durante 3 meses o más antes de ingresar en el hospital para la intervención quirúrgica actual*”. En caso afirmativo, se preguntó a los pacientes sobre la intensidad del dolor experimentado la mayor parte del tiempo. Prácticamente todos los pacientes del estudio (85,6%) presentaron dolor crónico, con una intensidad media de  $6,8 \pm 2,1$  puntos (NRS 0-10).

En la **Tabla 17** se muestra que los pacientes con dolor crónico registraron una mayor intensidad del peor dolor en el postoperatorio, así como una mayor interferencia con las actividades en la cama y con el sueño. Aunque las diferencias en estas variables fueron estadísticamente significativas el tamaño del efecto fue pequeño ( $d$  de Cohen entre -0.26 y -0,37), por lo que según los criterios establecidos en el presente estudio, consideramos que las diferencias entre grupos no son relevantes. Los pacientes con dolor crónico no indicaron un mayor porcentaje de tiempo con dolor intenso, ni un menor porcentaje de alivio. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la satisfacción con el tratamiento, ni en la intensidad de los EI.

IV. Resultados

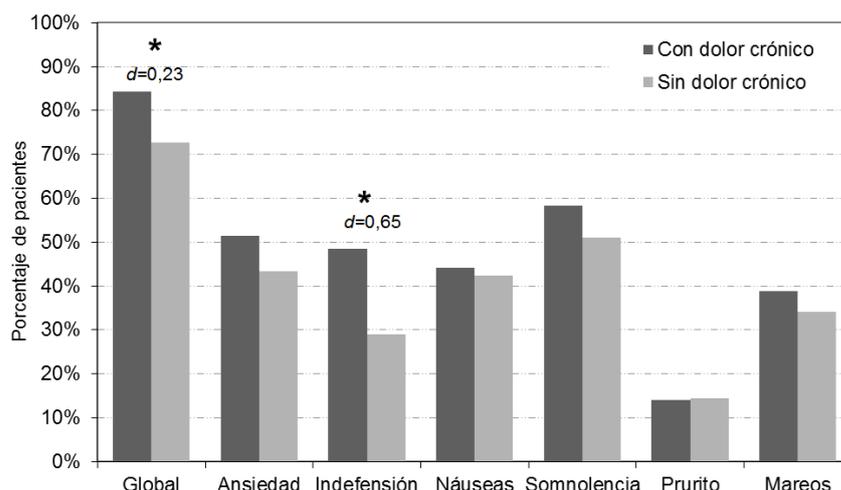
**Tabla 17. Influencia del dolor crónico preoperatorio sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b>	5,1 ± 2,8	30,4 ± 28,0	3,9 ± 3,3	69,0 ± 24,9	2,6 ± 3,4	8,0 ± 2,2
<b>139 (14,4%)</b>	5 (3-8)	20 (10-55)	3 (1-7)	70 (60-90)	1 (0-5)	9 (7-10)
<b>Sí</b>	6,2 ± 2,9	33,3 ± 30,2	4,9 ± 3,3	66,4 ± 27,6	3,5 ± 3,3	8,1 ± 2,3
<b>823 (85,6%)</b>	7 (4-8)	30 (10-50)	5 (2-8)	70 (50-90)	3 (0-6)	9 (7-10)
<b>Valor p</b>	<i>&lt;0,001</i>	<i>0,371</i>	<i>0,001</i>	<i>0,558</i>	<i>0,007</i>	<i>0,526</i>
<b>Tamaño del efecto</b>	<i>-0,37</i> <i>(-0,83--0,17)</i>	<i>-0,10</i> <i>(-4,87-2,04)</i>	<i>-0,31</i> <i>(-0,88--0,07)</i>	<i>0,09</i> <i>(-4,42-2,14)</i>	<i>-0,26</i> <i>(-0,96-0,01)</i>	<i>-0,03</i> <i>(-0,41-0,13)</i>
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>No</b>	4,4 ± 2,7	4,9 ± 2,9	5,0 ± 3,0	4,9 ± 2,5	3,6 ± 2,7	3,5 ± 2,3
	4 (2-7)	4 (3-7)	4,5 (3-7)	5 (3-7)	2,5 (1-6)	3 (2-5)
<b>Sí</b>	4,6 ± 2,7	5,2 ± 3,1	5,0 ± 3,1	4,5 ± 2,7	3,8 ± 2,8	4,0 ± 2,6
	4 (2-7)	5 (2-8)	5 (2-8)	4 (2-7)	3 (1-6)	3 (2-6)
<b>Valor p</b>	<i>0,483</i>	<i>0,573</i>	<i>0,726</i>	<i>0,187</i>	<i>0,623</i>	<i>0,310</i>
<b>Tamaño del efecto</b>	<i>-0,08</i> <i>(-0,78-0,17)</i>	<i>-0,11</i> <i>(-1,01-0,19)</i>	<i>0,03</i> <i>(-0,73-0,34)</i>	<i>0,14</i> <i>(-0,45-0,38)</i>	<i>-0,10</i> <i>(-1,3-0,4)</i>	<i>-0,21</i> <i>(-0,85-0,08)</i>

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

Sin embargo, la frecuencia de aparición de EI fue globalmente mayor en los pacientes con dolor crónico (**Figura 46**). Observamos una frecuencia significativamente mayor de pacientes con sensación de indefensión, con un tamaño del efecto moderado ( $d=0,65$ ) y una diferencia entre ambos grupos de aproximadamente 20%.

Resumiendo, la presencia de dolor crónico no modifica la intensidad del dolor postoperatorio, aunque aumenta de forma significativa la frecuencia de indefensión.



**Figura 46.** Frecuencia de aparición (%) de efectos indeseados según la presencia de dolor crónico preoperatorio. El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más EI. El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la  $d$  indica el tamaño del efecto.

El dolor crónico musculoesquelético en la población geriátrica (edad >65 años) es de difícil tratamiento, y en algunos casos requiere la administración de analgésicos opioides. En nuestra muestra, se investigó la influencia del uso crónico de opioides sobre los resultados postoperatorios. La administración crónica de opioides estaba registrada en el 12,1% de los cuestionarios del proceso y los resultados se muestran en la **Tabla 18**. Observamos que los pacientes que recibieron opioides crónicos antes del ingreso hospitalario presentaron peores resultados de dolor postoperatorio, que son estadísticamente significativos en todas las variables excepto en el % de tiempo con dolor. Cuando se analizó el tamaño del efecto, las diferencias fueron pequeñas ( $d=0,21$ ) para el porcentaje de alivio, pero moderadas ( $d$  entre 0,42-0,50) para las variables peor dolor, interferencia con las actividades en la cama e interferencia con el sueño. Destacamos también las diferencias en las medianas: dos puntos en la intensidad del peor dolor, dos puntos y medio en la interferencia en las actividades en la cama y de tres puntos en la interferencia con el sueño.

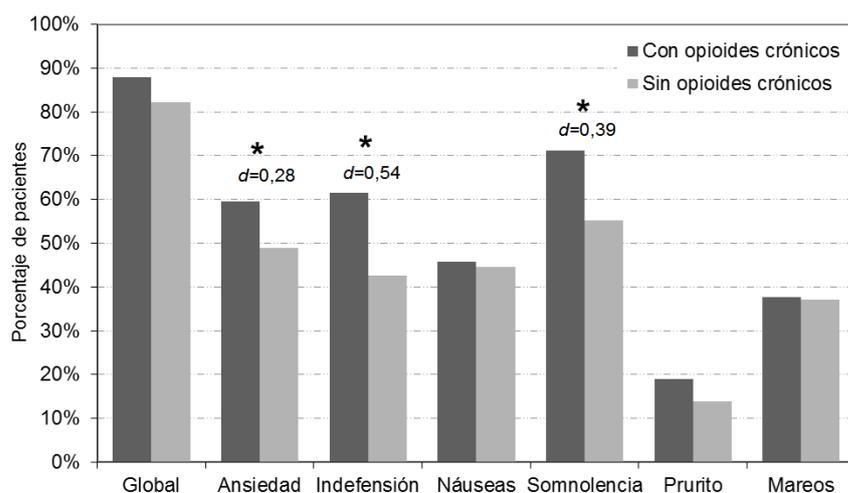
Los pacientes que recibieron opioides crónicos también indicaron una menor satisfacción con el tratamiento, pero con un tamaño del efecto pequeño ( $d=0,35$ ). Al evaluar la intensidad de los EI solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sensación de indefensión, que fue mayor en los pacientes que habían recibido opioides crónicos; aun así el tamaño del efecto de esta diferencia fue pequeño ( $d=-0,36$ ).

IV. Resultados

<b>Tabla 18. Influencia de la administración crónica de opioides sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI</b>						
	<b>Peor dolor</b>	<b>% tiempo con dolor</b>	<b>Interferencia activ. cama</b>	<b>% de alivio</b>	<b>Interferencia con sueño</b>	<b>Satisfacción tratamiento</b>
<b>No</b>	5,8 ± 2,9	32,0 ± 29,9	4,6 ± 3,4	66,8 ± 28,4	3,0 ± 3,3	8,2 ± 2,2
<b>779 (87,9%)</b>	6 (4-8)	20 (10-50)	4 (2-8)	70 (50-90)	2 (0-5)	9 (7-10)
<b>Sí</b>	7,0 ± 2,5	37,1 ± 30,1	6,0 ± 2,9	61,0 ± 23,8	4,7 ± 3,4	7,4 ± 2,6
<b>107 (12,1%)</b>	8 (6-9)	30 (10-60)	6,5 (4-8)	60 (50-80)	5 (2-8)	8 (6-10)
<b>Valor p</b>	<i>&lt;0,001</i>	<i>0,072</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>0,004</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>0,002</i>
<b>Tamaño del efecto</b>	<i>-0,42</i>	<i>-0,17</i>	<i>-0,45</i>	<i>0,21</i>	<i>-0,50</i>	<i>0,35</i>
	<i>(-0,62-0,06)</i>	<i>(-2,35-5,56)</i>	<i>(-0,7-0,11)</i>	<i>(-1,95-5,04)</i>	<i>(-0,78-0,18)</i>	<i>(0,19-0,85)</i>
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>No</b>	4,6 ± 2,7	5,0 ± 3,1	5,0 ± 3,1	4,5 ± 2,7	3,8 ± 2,8	3,9 ± 2,5
	4 (2-7)	5 (2-8)	5 (2-8)	4 (2-6)	3 (1-6)	3 (2-6)
<b>Sí</b>	4,6 ± 2,7	6,1 ± 2,9	4,3 ± 2,8	5,1 ± 2,9	4,3 ± 2,7	4,1 ± 2,7
	4 (2-7)	7 (4-8,5)	3 (2-6)	5 (2-8)	4 (2-6)	3 (2-6,5)
<b>Valor p</b>	<i>0,836</i>	<i>0,008</i>	<i>0,141</i>	<i>0,094</i>	<i>0,250</i>	<i>0,644</i>
<b>Tamaño del efecto</b>	<i>0,03</i>	<i>-0,36</i>	<i>0,24</i>	<i>-0,24</i>	<i>-0,19</i>	<i>-0,08</i>
	<i>(-0,24-0,7)</i>	<i>(-0,7-0,35)</i>	<i>(-0,09-1,03)</i>	<i>(-0,49-0,42)</i>	<i>(-0,72-0,97)</i>	<i>(-0,37-0,75)</i>

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

La frecuencia de aparición de EI (**Figura 47**) en los pacientes tratados con opioides crónicos fue significativamente mayor para la ansiedad, indefensión y somnolencia. Sin embargo únicamente para la indefensión se obtuvo una  $d \geq 0,4$ , con una diferencia entre grupos de aproximadamente el 20% (diferencia clínicamente relevante).



**Figura 47.** Frecuencia de aparición (%) de efectos indeseados según la administración crónica de opioides antes del ingreso hospitalario. El valor global se refiere al % de pacientes de cada grupo que indicaron uno o más EI. El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la  $d$  indica el tamaño del efecto.

Según muestran nuestros resultados, el tratamiento con opioides crónicos incrementa de forma significativa la intensidad del peor dolor y la interferencia con el sueño y las actividades en la cama en el postoperatorio, aumentando además la frecuencia de sensación de indefensión en estos pacientes.

Mediante una tabla de contingencia analizamos el peor dolor postoperatorio en pacientes con dolor crónico y que habían recibido tratamiento crónico con opioides. Este análisis se llevó a cabo con 879 pacientes, ya que los 90 casos restantes no pudieron ser incluidos debido a que no registraron la intensidad del dolor preoperatorio (7 pacientes) o bien no se pudo obtener información sobre la administración de opioides preoperatorios (83 casos). La **Tabla 19** muestra que únicamente 94 pacientes (10% de la muestra) con dolor crónico recibieron opioides de forma continuada antes de la intervención. Sin embargo, la gran mayoría de pacientes con dolor crónico ( $n=657$ ) no tenían registrado en la historia clínica tratamiento crónico con opioides. Por otra parte, un pequeño número de pacientes ( $n=12$ ) que no indicaron tener dolor crónico antes de la cirugía sí tenían registrado en su historia clínica que habían recibido opioides. Por último, observamos un grupo de pacientes que no sufrieron dolor crónico y tampoco recibieron opioides crónicos ( $n=116$ ; 12% de la muestra).

**Tabla 19. Intensidad del peor dolor postoperatorio y frecuencia según las variables de dolor crónico y opioides crónicos**

		Dolor crónico		Valor p
		Sí (N=823)	No (N=139)	
Opioides crónicos	Sí (N=107)	7,2 ± 2,3 8 (6-9) (n=94)	5,7 ± 3,5 7 (2-8) (n=12)	<0,001
	No (N=779)	6,0 ± 2,9 6 (4-8) (n=657)	4,9 ± 2,7 5 (3-7) (n=116)	0,022
<b>Valor p</b>		<0,001	0,311	

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) del peor dolor postoperatorio (NRS 0-10) y entre paréntesis el número de pacientes. N = número de pacientes en cada categoría; n = número de pacientes con ambas variables registradas. La suma de n es menor a la suma de cada categoría (N) porque hay valores *missing* al combinar las dos categorías. Valor de p obtenido mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Podemos observar (**Tabla 19**) que los pacientes con dolor crónico tratados con opioides crónicos presentaron una intensidad del peor dolor postoperatorio significativamente mayor (7,2±2,3 puntos de media) que los pacientes sin opioides crónicos (6,0±2,9 de media), con un tamaño del efecto moderado ( $d=0,42$ ), con dos puntos de diferencia en la mediana. El grupo de pacientes con dolor crónico y opioides crónicos indicó el peor dolor más alto de la muestra ( $p<0,001$ ). Los pacientes con dolor crónico que no recibieron opioides crónicos mostraron una intensidad del peor dolor en el postoperatorio igual a la media de toda la muestra (6,0±2,9 puntos). Por otra parte, los pacientes sin dolor crónico ni opioides crónicos registraron la intensidad de dolor más baja en el postoperatorio (4,9±2,7 puntos).

Con el fin de investigar la eficacia del tratamiento opioide evaluamos también la intensidad del dolor crónico en los pacientes que recibieron tratamiento crónico con opioides. La finalidad era determinar si los pacientes que recibían opioides de manera crónica tenían menor intensidad de dolor crónico, y si esto influía luego en el peor dolor postoperatorio. La **Tabla 20** muestra que la intensidad del dolor crónico preoperatorio era prácticamente la misma independientemente del uso de opioides crónicos. Así, los pacientes que recibieron opioides crónicos indicaron una intensidad del dolor crónico de  $7,0 \pm 1,8$  puntos y aquellos sin opioides crónicos de  $6,8 \pm 2,2$  puntos ( $p=0,605$ ). Sin embargo, observamos que los pacientes que utilizaron opioides de manera crónica indicaron un dolor postoperatorio significativamente mayor ( $7,0 \pm 2,5$  puntos) respecto a los pacientes sin opioides crónicos ( $5,8 \pm 2,9$  puntos).

**Tabla 20. Intensidad del dolor crónico preoperatorio y del peor dolor postoperatorio según la administración de opioides crónicos**

		Intensidad del dolor crónico <sup>a</sup> (n=823)	Intensidad dolor postop <sup>b</sup> (n=969)	Valor p
Opioides crónicos	Sí (n=107)	$7,0 \pm 1,8$ 7 (6-8)	$7,0 \pm 2,5$ 8 (6-9)	0,571
	No (n=779)	$6,8 \pm 2,2$ 7 (5-8)	$5,8 \pm 2,9$ 6 (4-8)	<0,001
<b>Valor p</b>		0,605	<0,001	

Media  $\pm$  desviación estándar y mediana (rango intercuartil) en una escala NRS 0-10. <sup>a</sup> pacientes que registraron la intensidad del dolor crónico preoperatorio; <sup>b</sup> todos los pacientes de la muestra. Valor de  $p$  obtenido mediante la prueba  $U$  de Mann-Whitney. Postop = postoperatorio

Los resultados también muestran que los pacientes que utilizaron opioides crónicos presentaron la misma intensidad de dolor crónico y de dolor agudo postoperatorio,  $7,0 \pm 1,8$  y  $7,0 \pm 2,5$  puntos respectivamente. En cambio, los pacientes que no utilizaron opioides crónicos vieron disminuida la intensidad del dolor de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), de  $6,8 \pm 2,2$  a  $5,8 \pm 2,9$  puntos después de la cirugía.

En el grupo de pacientes que recibieron opioides crónicos el coeficiente de correlación de Spearman entre la intensidad del dolor crónico y el peor dolor agudo postoperatorio fue  $r=0,311$ , lo que muestra una correlación débil. En los pacientes que no recibieron opioides crónicos el coeficiente fue  $r=0,173$  (correlación muy débil). Estos coeficientes son demasiado pequeños para poder establecer una correlación entre la intensidad del dolor crónico y del peor dolor agudo postoperatorio.

## IV. Resultados

El efecto del tratamiento con opioides crónicos previo a la cirugía se resume a continuación: a) los opioides crónicos no son eficaces para aliviar el dolor crónico en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, b) el tratamiento con opioides crónicos aumenta la intensidad del peor dolor agudo postoperatorio, la interferencia con las actividades en la cama y con el sueño, y c) aumenta la frecuencia de aparición de indefensión y somnolencia.

### 2.1.2. Premedicación anestésica

Antes de la cirugía, con frecuencia los pacientes reciben fármacos sedantes o analgésicos que favorecen la inducción de la anestesia, por lo que estos tratamientos se denominan premedicación anestésica. Los tratamientos están orientados a disminuir la ansiedad preoperatoria y también inducir analgesia si fuera necesario. Los fármacos más utilizados son las benzodiazepinas (ansiolíticos), aunque también se pueden administrar analgésicos opioides y no-opioides individualmente o asociados en diversas combinaciones. La premedicación anestésica puede ser administrada por vía oral la noche antes de la intervención, o bien inmediatamente antes de trasladar el paciente al quirófano; sin embargo más frecuentemente se administra por vía endovenosa, antes de iniciar la inducción anestésica.

En este apartado evaluamos la influencia de la premedicación anestésica sobre los resultados postoperatorios. En primer lugar investigamos si la administración de premedicación anestésica de cualquier tipo (SI/NO) influía sobre los resultados de dolor, satisfacción y EI.

En la muestra estudiada el 82,7% de pacientes recibió algún tipo de premedicación anestésica. Los pacientes que recibieron premedicación muestran resultados de dolor postoperatorio significativamente mejores (**Tabla 21**); así los pacientes presentaron una intensidad el peor dolor menor, menos % de tiempo con dolor intenso y menos interferencia con las actividades en la cama y con el sueño, indicando además un mayor % de alivio. En todas estas variables, menos la interferencia con el sueño, el tamaño del efecto fue  $d > 0,40$ , y las diferencias en las medianas fueron superiores a 1 punto. Consideramos por tanto que las diferencias fueron relevantes.

La satisfacción con el tratamiento también fue mayor en los pacientes que recibieron premedicación, aunque el tamaño del efecto fue pequeño ( $d = -0,32$ ). También los pacientes que recibieron premedicación anestésica indicaron una menor intensidad de

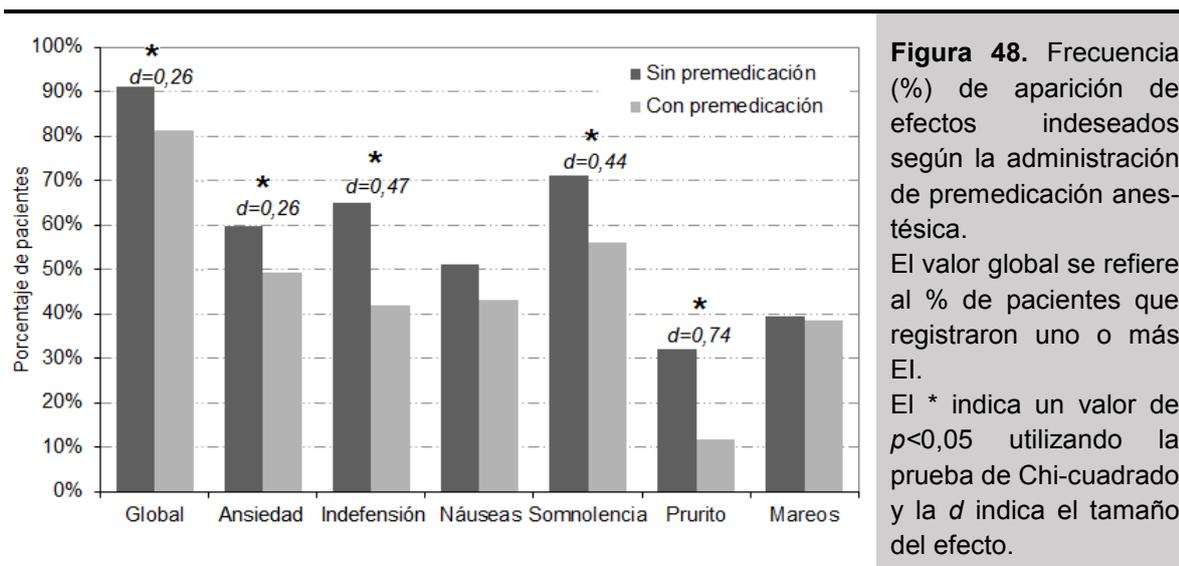
todos los EI. El tamaño del efecto fue moderado en indefensión y somnolencia ( $d=0,51$  y  $0,49$ , respectivamente), y grande para el prurito ( $d=0,75$ ).

<b>Tabla 21. Influencia de la administración de premedicación anestésica sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI</b>						
	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b> <b>136 (14,0%)</b>	7,0±2,8	43,7±33,8	6,5±3,2	55,8±31,8	4,4±3,7	7,5±2,7
	8 (5-9)	30 (10-70)	7 (3-10)	60 (30-80)	4 (0-8)	8 (6-10)
<b>Si</b> <b>801 (82,7%)</b>	5,9±2,9	31,4±29,0	4,4±3,3	68,7±26,0	3,2±3,3	8,2±2,2
	6 (4-8)	20 (10-50)	4 (2-7)	70 (50-90)	2 (0-6)	9 (7-10)
<b>Valor p</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,007	0,011
<b>Tamaño del efecto</b>	<b>0,40</b> (-0,07-0,6)	<b>0,41</b> (-5,39-2,49)	<b>0,63</b> (0,09-0,87)	<b>-0,48</b> (-6,06-1,47)	0,36 (-0,4-0,62)	-0,32 (-0,78--0,16)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>No</b>	5,3±2,0	6,4±3,0	5,6±3,0	5,6±3,0	5,1±2,0	4,3±2,0
	5 (2-8)	7 (3-10)	5 (3-8)	5 (3-8)	6 (2-8)	4 (2-7)
<b>Si</b>	4,4±2,5	4,9±3,0	4,9±3,0	4,3±2,6	3,2±2,4	3,9±2,6
	4 (2-6)	4 (2-8)	4 (2-7)	4 (2-6)	2 (1-5)	3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,028	<0,001	0,003	<0,001	0,031	<0,001
<b>Tamaño del efecto</b>	0,33 (-0,35-0,58)	<b>0,51</b> (-0,18-0,82)	0,23 (-0,53-0,55)	<b>0,49</b> (-0,07-0,73)	<b>0,75</b> (-0,12-1,25)	0,17 (-0,55-0,46)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de  $p$  obtenido mediante la  $U$  de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la  $d$  de Cohen (IC 95%).

Al analizar la frecuencia de aparición de EI (**Figura 48**), observamos que un menor porcentaje de pacientes que recibieron premedicación anestésica presentaron sensación de indefensión, somnolencia y prurito, con coeficientes de Cohen  $d>0,40$ , que según los criterios del estudio, consideramos estas diferencias relevantes.

#### IV. Resultados



La administración de premedicación anestésica antes de las PTR mejora significativamente los resultados postoperatorios. Concretamente, disminuye la intensidad del dolor, reduciendo a la vez la intensidad y prevalencia de la sensación de indefensión, la somnolencia y el prurito.

En la **Tabla 22** mostramos los fármacos utilizados en la medicación preanestésica, clasificados por familias. En total se registraron 960 dosis de fármacos preanestésicos siendo los más frecuentemente utilizados el midazolam y el paracetamol.

<b>Tabla 22. Fármacos utilizados como medicación preanestésica</b>		
<b>Analgésicos Opioides</b>	<b>Analgésicos no-opioides</b>	<b>Sedantes Benzodiacepinas</b>
Oxicodona (n=17)	Paracetamol (n=149)	Midazolam (n=479)
Tramadol (n=10)	Diclofenaco (n=7)	Diazepam (n=135)
Fentanilo (n=5)	Ketoprofeno (n=3)	Lorazepam (n=75)
Tilidina (n=4)	Metamizol (n=3)	Clorazepato (n=62)
Morfina (n=2)	Pregabalina (n=4)	
Hidromorfona (n=2)	Gabapentina (n=1)	
Codeína (n=1)		
Buprenorfina (n=1)		
<b>Total = 42</b>	<b>Total = 167</b>	<b>Total = 751</b>

Fármacos preanestésicos clasificados según a familia a la que pertenecen y número (n) de pacientes que recibieron cada fármaco.

Al analizar el tipo de fármacos administrados como premedicación anestésica (**Tabla 23**), observamos que de los 801 pacientes con premedicación, el 63,3% recibió solamente benzodiacepinas; 49 pacientes (5,1%) fueron premedicados solo con analgésicos no-

opioides y 3 casos solo con opioides (0,3%). El resto de pacientes (136 pacientes, 14%) recibió una combinación de varios fármacos: 104 pacientes recibieron benzodiazepinas + analgésicos no-opioides; 17 casos con benzodiazepinas + opioides; 13 pacientes recibieron benzodiazepinas+opioides+no-opioides; y por último 2 pacientes recibieron analgésicos opioides+no-opioides.

<b>Tabla 23. Tipo de premedicación administrada y número de pacientes</b>			
		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>SOLOS</b>	Benzodiazepinas solas	613	63,3
	Analgésicos no-opioides solos	49	5,1
	Analgésicos opioides solos	3	0,3
<b>COMBINA.</b>	Benzodiazepinas + No-opioides	104	10,7
	Benzodiazepinas + Opioides	17	1,8
	Benzodiazepinas + No-opioides + Opioides	13	1,3
	No-opioides + Opioides	2	0,2
<b>Total</b>		<b>801</b>	<b>82,9</b>
Número de pacientes (n) y porcentaje sobre el total (%) según el tipo de fármacos preanestésicos administrados. COMBINA. = combinación			

A continuación, comparamos el efecto de los distintos protocolos de premedicación anestésica utilizados en nuestros pacientes, sobre los resultados postoperatorios. En orden de frecuencia, los protocolos más utilizados fueron: administración de benzodiazepinas solas (613 pacientes, 63,3%); pacientes que no recibieron premedicación (136 casos, 14,0%); premedicación mediante la combinación de benzodiazepinas y analgésicos no-opioides (104 casos, 10,7%) y por último, premedicación con analgésicos no-opioides solos (49 casos, 5,1%). Estas cuatro posibilidades engloban más del 90% de los pacientes de la muestra (**Tabla 23**). Los pacientes premedicados con opioides no se incluyeron en el análisis porque eran muy pocos: 3 casos con opioides solos y 32 casos combinados con otros fármacos preanestésicos. Analizamos únicamente los pacientes premedicados con benzodiazepinas y los que recibieron benzodiazepinas+analgésico no-opioide, ya que los demás protocolos fueron utilizados por un número de pacientes insuficiente para poder realizar el análisis estadístico de acuerdo a los criterios del presente estudio (>10% del total de la muestra).

Los resultados de la **Tabla 24** muestran que añadir un analgésico no-opioide a la premedicación con benzodiazepinas no mejora los resultados de dolor ni satisfacción comparando con la premedicación con benzodiazepinas solas. Además se confirma el

#### IV. Resultados

hallazgo de que los pacientes que reciben premedicación muestran mejores resultados de dolor postoperatorio (**Tabla 21**).

**Tabla 24. Influencia de la premedicación anestésica sobre la intensidad de las variables de dolor y satisfacción**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>Sin premed.</b> <b>136 (14%)</b>	7,0±2,8 <sup>a</sup> 8 (5-9)	43,7±33,8 <sup>a</sup> 30 (10-70)	6,5±3,2 <sup>a</sup> 7 (4-10)	55,8±31,8 <sup>a</sup> 60 (30-80)	4,4±3,7 <sup>a</sup> 4 (0-8)	7,5±2,7 <sup>a</sup> 8 (6-10)
<b>BZD solas</b> <b>613 (63%)</b>	5,8±2,9 <sup>b</sup> 6 (4-8)	31,9±28,8 <sup>b</sup> 30 (10-50)	4,4±3,3 <sup>b</sup> 4 (2-7)	68,3±26,3 <sup>b</sup> 70 (50-90)	3,1±3,3 <sup>b</sup> 2 (0-6)	8,1±2,2 <sup>b</sup> 9 (7-10)
<b>BZD+no-opioides</b> <b>104 (11%)</b>	5,8±3,1 <sup>b</sup> 7 (4-8)	29,5±30,7 <sup>b</sup> 20 (10-50)	4,6±3,4 <sup>b</sup> 4 (2-8)	71,1±26,1 <sup>b</sup> 80 (60-90)	3,3±3,2 <sup>b</sup> 3 (0-5)	8,4±2,1 <sup>b</sup> 9 (8-10)
<b>valor p</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,010	0,018
<b>Tamaño efecto</b>	<b>-0,41</b> (-0,22--0,59)	<b>-0,40</b> (-0,21--0,59)	<b>-0,63</b> (-0,44--0,82)	<b>0,48</b> (0,28-0,67)	<b>-0,38</b> (-0,15--0,60)	<b>0,32</b> (0,13-0,50)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10). Valor de *p* obtenido mediante el test de Kruskal-Wallis y *post-hoc* con *U* de Mann-Whitney, las letras diferentes (<sup>a</sup> y <sup>b</sup>) indican diferencias significativas entre grupos (*p*<0,05). Tamaño del efecto obtenido mediante la *d* de Cohen (IC 95%). Las tres categorías no suman el 100% de la muestra porque faltan las combinaciones poco frecuentes (84 casos) y los valores *missing* (32 casos). BZD = Benzodiazepinas; no-opioides = analgésicos no-opioides.

La intensidad de los EI se muestra en la **Tabla 25**, observando que los pacientes premedicados con benzodiazepinas solas mostraron, de forma clínicamente relevante, menor intensidad de somnolencia y prurito, y una sensación de indefensión similar a los premedicados con benzodiazepinas + no-opioides. Las náuseas y los mareos fueron similares en los tres grupos, independientemente del tipo de premedicación.

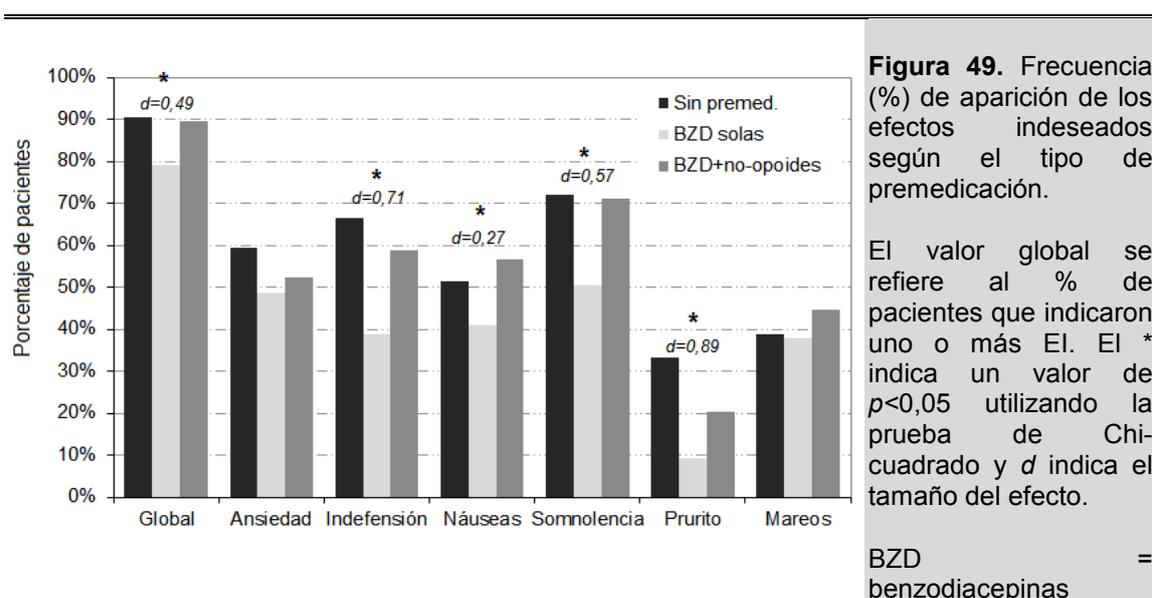
**Tabla 25. Influencia de la premedicación anestésica sobre la intensidad de los efectos indeseados**

	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>Sin premed.</b> (n=136, 14%)	5,3±3,0 <sup>a</sup> 5 (2-8)	6,4±3,0 <sup>a</sup> 7 (3-10)	5,6±3,0 5 (3-8)	5,6±3,0 <sup>a</sup> 5 (3-8)	5,1±2,0 <sup>a</sup> 6 (2-8)	4,3±2,0 4 (2-7)
<b>BZD solas</b> (n=613, 63%)	4,6±2,5 <sup>a,b</sup> 4 (2-7)	4,8±2,9 <sup>b</sup> 4 (2-7)	5,1±3,0 5 (2-7)	4,3±2,6 <sup>b</sup> 4 (2-6)	2,9±2,3 <sup>b</sup> 2 (1-4)	4,0±2,5 3 (2-6)
<b>BZD+no-opioides</b> (n=104, 11%)	4,0±2,5 <sup>b</sup> 4 (2-6)	5,0±3,2 <sup>b</sup> 5 (2-8)	4,9±3,1 5 (2-8)	4,9±2,7 <sup>a,b</sup> 5 (3-7)	4,0±2,7 <sup>a,b</sup> 4 (1-5)	4,0±3,0 3 (2-7)
<b>valor p</b>	,037	<0,001	,400	<0,001	,001	,529
<b>Tamaño efecto</b>	-0,30 (-0,05--0,54)	-0,51 (-0,27--0,75)	-0,17 (-0,43-0,10)	-0,46 (-0,23--0,68)	-0,72 (-0,34--1,11)	-0,13 (-0,43-0,16)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de los EI (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante test de Kruskal-Wallis y *post-hoc* con *U* de Mann-Whitney, las letras diferentes (<sup>a</sup> y <sup>b</sup>) indican diferencias significativas entre grupos (*p*<0,05). Tamaño del efecto obtenido mediante la *d* de Cohen (IC 95%). Las tres categorías no suman el 100% de la muestra porque faltan las combinaciones poco frecuentes (84 casos) y los valores *missing* (32 casos).

BZD = Benzodicepinas; no-opioides = analgésicos no-opioides.

El análisis de la frecuencia de aparición de EI (**Figura 49**) muestra diferencias estadísticamente significativas en todas las variables (a excepción de la ansiedad y el mareo). La premedicación con benzodicepinas solas induce una menor frecuencia global de aparición de EI; además se observa una menor frecuencia de indefensión, somnolencia y prurito. La frecuencia de aparición de EI entre pacientes sin premedicación y aquellos que recibieron benzodicepinas + no-opioides fue similar, sin que hayamos podido encontrar de momento, una explicación razonable a este hecho.



#### IV. Resultados

Al comparar los resultados de los pacientes que fueron premedicados con benzodiazepinas solas o que recibieron benzodiazepinas+no-opioides, observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos para las variables de intensidad de dolor, pero los resultados son mejores que sin premedicación. La intensidad de los EI es igual o ligeramente menor en los pacientes premedicados con benzodiazepinas solas. Y que la frecuencia de aparición de EI es significativamente menor en los pacientes premedicados con BZD solas.

A modo de resumen, en la muestra analizada la premedicación con benzodiazepinas solas proporciona los mejores resultados postoperatorios después de las PTR, sobre todo en lo referente a la disminución de la frecuencia de los EI.

Seguidamente presentamos el análisis de la influencia de un determinado tipo o familia de fármaco sobre los resultados postoperatorios. Se han analizado independientemente los pacientes que recibieron premedicación con benzodiazepinas, aquellos que recibieron con analgésicos opioides o los que recibieron analgésicos no-opioides, independientemente de si estos fármacos se administraron solos o combinados entre sí. Los pacientes que recibieron benzodiazepinas (77,1% de la muestra) mostraron resultados significativamente mejores de dolor que los que no recibieron ansiolíticos (**Tabla 26**): menor intensidad de peor dolor, menos interferencia con las actividades en la cama y con el sueño y un mayor % de alivio. Tan solo la variable % de tiempo con dolor intenso, no fue estadísticamente significativa. Cabe destacar que en todos los casos el tamaño del efecto fue pequeño ( $d$  de Cohen entre 0,18 y 0,35). La satisfacción con el tratamiento fue similar en ambos grupos. En cuanto a la intensidad de los EI observamos que los pacientes que recibieron benzodiazepinas registraron una menor intensidad de la sensación de indefensión y prurito; siendo el tamaño del efecto pequeño para la indefensión ( $d=0,30$ ), y moderado en la variable prurito ( $d=0,51$ ) donde la diferencia entre las medianas alcanzo dos puntos de intensidad.

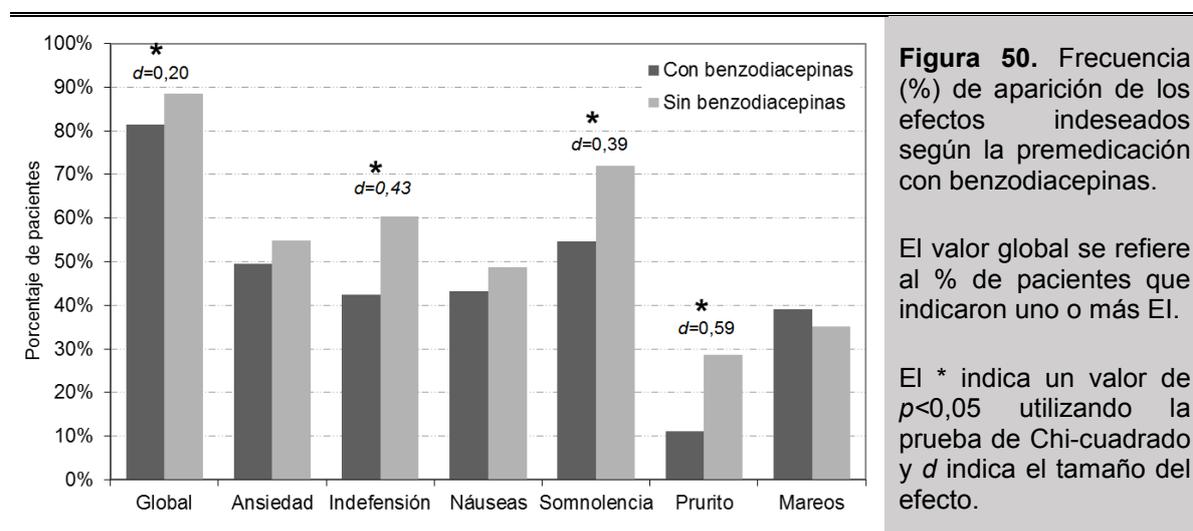
**Tabla 26. Influencia de la administración de premedicación con benzodiazepinas sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b>	6,6 ± 2,9	37,5 ± 32,7	5,7 ± 3,3	61,4 ± 30,3	3,9 ± 3,5	7,8 ± 2,6
<b>193 (19,9%)</b>	7 (5-9)	30 (10-70)	6 (3-9)	70 (50-80)	3 (0-7)	8 (7-10)
<b>Sí</b>	5,9 ± 2,9	32,2 ± 29,2	4,5 ± 3,3	68,2 ± 26,3	3,2 ± 3,3	8,2 ± 2,2
<b>747 (77,1%)</b>	6 (4-8)	30 (10-50)	4 (2-7)	70 (50-90)	2 (0-6)	9 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,003	0,059	<0,001	0,018	0,023	0,173
<b>Tamaño del efecto</b>	0,23	0,18	0,35	-0,25	0,22	-0,17
	(-0,18-0,43)	(-4,56-2,34)	(-0,13-0,6)	(-4,72-1,8)	(-0,36-0,5)	(-0,53-0,00)

	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>No</b>	4,8 ± 3,0	5,9 ± 3,3	5,0 ± 3,2	5,0 ± 2,8	4,6 ± 3,0	3,9 ± 2,6
	4 (2-8)	6 (3-9)	4 (2-8)	5 (2-8)	4 (2-7)	3 (2-6)
<b>Sí</b>	4,5 ± 2,6	5,0 ± 3,0	5,0 ± 3,0	4,4 ± 2,6	3,3 ± 2,4	4,0 ± 2,6
	4 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-7)	4 (2-6)	2 (1-5)	3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,629	0,010	0,954	0,063	0,008	0,738
<b>Tamaño del efecto</b>	0,11	0,30	0,02	0,20	<b>0,51</b>	-0,02
	(-0,48-0,37)	(-0,32-0,62)	(-0,64-0,35)	(-0,27-0,46)	(-0,3-1,03)	(-0,66-0,27)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (EI, NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

La **Figura 50** muestra que globalmente los EI fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron premedicación con benzodiazepinas. Estos pacientes mostraron una incidencia significativamente menor de indefensión, somnolencia y prurito. El tamaño del efecto fue  $d > 0,40$  para la indefensión y el prurito, con diferencias de frecuencia cercanas al 20% en ambas variables.



**Figura 50.** Frecuencia (%) de aparición de los efectos indeseados según la premedicación con benzodiazepinas.

El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más EI.

El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y *d* indica el tamaño del efecto.

#### IV. Resultados

Siguiendo los criterios del estudio concluimos que la administración preoperatoria de benzodiazepinas no modifica de forma significativa la intensidad de dolor, aunque disminuye la frecuencia de indefensión, somnolencia y prurito, cuya intensidad también está disminuida.

Las diferencias en la influencia de las benzodiazepinas sobre las variables de dolor y EI cuando se administran individualmente o combinadas con otros fármacos (**Tabla 24 y 26**) podrían estar en relación a posibles interacciones farmacológicas (sinergia, antagonismo) no investigadas en el presente estudio.

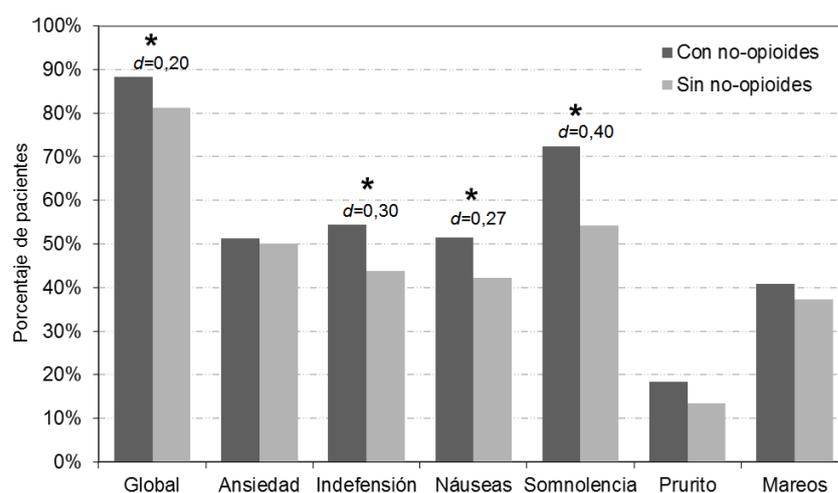
Analizamos también los resultados de los pacientes que recibieron analgésicos no-opioides (solos o combinados) como medicación preanestésica (n=170; 17,7% de la muestra). Estos pacientes (**Tabla 27**) indicaron un porcentaje significativamente menor de tiempo con dolor intenso y un porcentaje mayor de alivio; en ambos casos el tamaño del efecto fue pequeño, lo que indica que las diferencias entre grupos son poco relevantes. No hubo diferencias en las otras variables de dolor ni en la satisfacción. Para la intensidad de los EI, los pacientes que recibieron premedicación con analgésicos no-opioides (solos o combinados), mostraron menos ansiedad, náuseas y mareos, con un tamaño del efecto pequeño para todas estas las variables ( $d$  de Cohen entre 0,21 y 0,30). Sin embargo, estos pacientes presentaron una mayor frecuencia global de EI (**Figura 51**), así como de indefensión, náuseas y somnolencia, aunque únicamente la somnolencia podría considerarse clínicamente relevante (tamaño del efecto  $d=0,40$ ); así un 15% más de pacientes premedicados con analgésicos no-opioides presentó somnolencia.

**Tabla 27. Influencia de la administración de analgésicos no-opioides (solos o combinados) durante la premedicación anestésica, sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b> <b>788 (82,3%)</b>	6,1 ± 2,9 7 (4-8)	34,2 ± 30,0 30 (10-60)	4,9 ± 3,4 5 (2-8)	65,6 ± 27,8 70 (50-90)	3,3 ± 3,4 2 (0-6)	8,0 ± 2,3 9 (7-10)
<b>Sí</b> <b>170 (17,7%)</b>	5,7 ± 2,9 6 (4-8)	28,3 ± 29,6 20 (0-50)	4,3 ± 3,2 4 (2-8)	70,8 ± 25,8 80 (60-90)	3,4 ± 3,1 3 (0-5)	8,4 ± 2,0 9 (8-10)
<b>Valor p</b>	0,146	0,013	0,060	0,027	0,435	0,059
<b>Tamaño del efecto</b>	0,12 (-0,08-0,57)	0,20 (-1,98-4,7)	0,16 (-0,09-0,65)	-0,19 (-2,32-3,79)	-0,01 (-0,3-0,51)	-0,18 (-0,34-0,13)

	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>No</b>	4,8 ± 2,7 4 (2-7)	5,3 ± 3,1 5 (3-8)	5,1 ± 3,1 5 (2-8)	4,6 ± 2,7 4 (2-7)	3,9 ± 2,8 3 (1-6)	4,1 ± 2,5 3 (2-6)
<b>Sí</b>	3,9 ± 2,5 3 (2-6)	5,0 ± 3,1 4 (2-8)	4,3 ± 3,0 3 (2-6)	4,4 ± 2,7 4 (2-6)	3,6 ± 2,6 3 (1-5)	3,5 ± 2,8 2 (1-6)
<b>Valor p</b>	0,007	0,358	0,023	0,491	0,629	0,019
<b>Tamaño del efecto</b>	0,30 (0,05-0,85)	0,10 (-0,23-0,74)	0,26 (-0,07-0,89)	0,07 (-0,19-0,54)	0,11 (-0,42-1,03)	0,21 (-0,08-0,88)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto utilizando la *d* de Cohen (IC 95%).



**Figura 51.** Frecuencia (%) de aparición de efectos indeseados según la administración de no-opioides como premedicación anestésica. El valor global se refiere al % de pacientes que presentaron uno o más EI. El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y *d* indica el tamaño del efecto.

#### IV. Resultados

Por tanto, los analgésicos no-opioides administrados solos o en combinación con otros fármacos durante la premedicación anestésica no modifican los resultados de dolor aunque aumentan la frecuencia de aparición de somnolencia

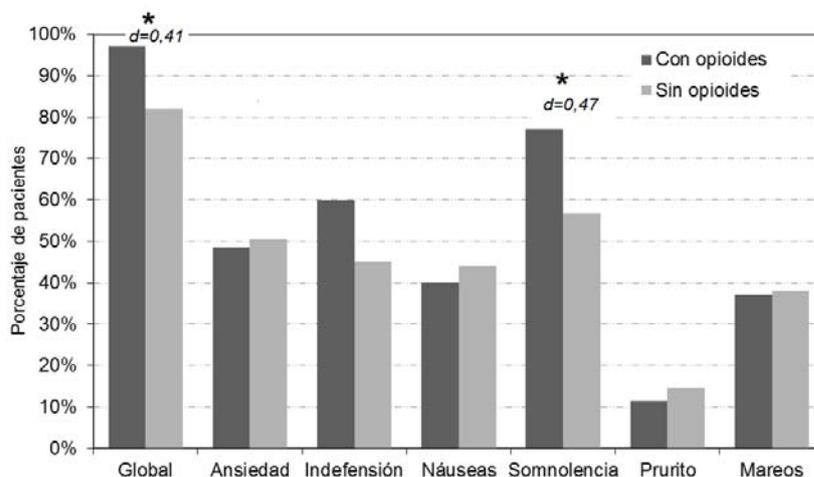
En nuestro estudio el número de pacientes que recibieron opioides como premedicación anestésica es muy pequeño (35 casos; 3,7%), por lo que la comparación con el grupo de pacientes que no recibieron opioides es poco precisa. Los resultados muestran que los pacientes que recibieron premedicación con opioides presentan peores resultados de dolor postoperatorio (**Tabla 28**); las diferencias fueron estadísticamente significativas en las variables peor dolor, % de tiempo con dolor intenso, % de alivio e interferencia con el sueño. El tamaño del efecto para estas las variables fue moderado para el peor dolor ( $d=-0,41$ ) y la interferencia con el sueño ( $d=-0,52$ ) con una diferencia en las medianas de 2 y 3 puntos respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la satisfacción ni los EI, aunque en la variable náuseas observamos un valor de  $p$  al límite de lo que consideramos una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,059$ ), con un tamaño del efecto moderado ( $d=0,53$ ) y una diferencia entre medianas de un punto. Al interpretar estos resultados debemos tener en cuenta que solo hubo 14 pacientes premedicados con opioides que registraron en el cuestionario que habían presentado náuseas; por tanto, aunque parece que existe una diferencia entre grupos respecto a la intensidad de las náuseas, los resultados no serían extrapolables a la población general debido al escaso número de pacientes. Si analizamos la frecuencia de aparición de los EI, los pacientes que recibieron opioides como premedicación presentan más frecuentemente EI (valor global), aunque únicamente la somnolencia mostró diferencias significativas (**Figura 52**). En ambas variables el tamaño del efecto fue moderado ( $d>0,40$ ), y las diferencias entre medianas entre los grupos de tratamiento fueron superiores al 10%.

**Tabla 28. Influencia de la administración de analgésicos opioides utilizados como premedicación anestésica, sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b>	6,0 ± 2,9	32,7 ± 29,9	4,7 ± 3,3	67,0 ± 27,5	3,3 ± 3,3	8,1 ± 2,3
<b>921 (96,3%)</b>	6 (4-8)	30 (10-50)	5 (2-8)	70 (50-90)	2 (0-6)	9 (7-10)
<b>Sí</b>	7,1 ± 2,2	43,9 ± 30,5	5,7 ± 3,3	57,9 ± 25,2	5,0 ± 3,5	7,7 ± 2,2
<b>35 (3,7%)</b>	8 (6-9)	40 (20-70)	6 (3-9)	55 (40-80)	5 (2-8)	9 (6-10)
<b>Valor p</b>	0,026	0,027	0,080	0,023	0,011	0,219
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,41	-0,38	-0,31	0,33	-0,52	0,17
	(-0,60-0,33)	(-2,37-10,03)	(-0,53-0,79)	(-1,60-8,80)	(-0,78-0,79)	(0,02-0,91)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>No</b>	4,6 ± 2,7	5,2 ± 3,1	5,0 ± 3,1	4,6 ± 2,7	3,8 ± 2,8	4,0 ± 2,6
	4 (2-7)	5 (2-8)	5 (2-8)	4 (2-7)	3 (1-6)	3 (2-6)
<b>Sí</b>	4,4 ± 2,9	6,1 ± 2,7	5,4 ± 2,5	4,4 ± 2,7	4,3 ± 1,7	3,5 ± 2,4
	3 (2-6)	7 (4-8)	4 (2-6)	4 (2-7)	4,5 (3-5,5)	2 (2-5)
<b>Valor p</b>	0,633	0,169	0,059	0,682	0,467	0,484
<b>Tamaño del efecto</b>	0,01	-0,31	0,53	0,07	-0,18	0,20
	(-0,15-1,47)	(-0,61-0,83)	(0,23-1,84)	(-0,16-1,1)	(-0,65-1,5)	(-0,08-1,52)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).



**Figura 52.** Frecuencia (%) de aparición de los efectos indeseados según la administración de opioides como medicación preanestésica.

El valor global se refiere al % de pacientes que registraron uno o más EI.

El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la *d* indica el tamaño del efecto.

## IV. Resultados

Según nuestro estudio, parece que la premedicación con opioides aumenta la intensidad del peor dolor y la interferencia con el sueño. Aumenta también la intensidad y la frecuencia de náuseas. Sin embargo, debido al reducido número de pacientes (<10% de la muestra) que recibieron premedicación con opioides (solos o combinados) estos resultados tienen escasa potencia estadística.

### 2.2. Factores intraoperatorios

Una vez analizadas las principales características físicas de los pacientes y la premedicación anestésica, evaluamos la influencia de diversos factores intra- y postoperatorios sobre los resultados de dolor, satisfacción y otros EI. Como factores intraoperatorios investigamos el tipo de anestesia (general o regional) y los opioides administrados como parte del protocolo anestésico. El uso de técnicas analgésicas regionales, tales como bloqueos nerviosos periféricos y la infiltración de la herida quirúrgica, que por lo general se llevan a cabo en quirófano, se analizarán como parte de la analgesia postoperatoria.

#### 2.2.1. Tipo de anestesia y utilización de opioides

Las intervenciones de PTR se pueden llevar a cabo bajo anestesia general (p.ej., anestesia endovenosa total o balanceada) o bien utilizando anestesia regional central (p.ej. intratecal o epidural); ocasionalmente se utiliza también la anestesia combinada general-regional. En nuestra muestra el 60,6% de pacientes (n=587) fueron intervenidos bajo anestesia general (AG) y los restantes (39,4%) utilizando anestesia intratecal (IT). Al comparar los resultados entre los grupos de pacientes que recibieron uno u otro tipo de anestesia (**Tabla 29**) observamos que los pacientes intervenidos bajo anestesia IT indicaron mejores resultados de dolor, con diferencias estadísticamente significativas en todas las variables de dolor. Sin embargo, el tamaño del efecto fue pequeño en todas ellas menos en el porcentaje de tiempo con dolor intenso que fue moderado ( $d=0,50$ ), con una diferencia en la mediana del 20% del tiempo entre ambos tipos de anestesia. El peor dolor ( $d=0,36$ ) y el % de alivio ( $d=-0,37$ ) no alcanzaron los criterios establecidos para demostrar relevancia, aunque las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ). La satisfacción fue mayor en los pacientes con anestesia IT, pero mostró un tamaño del efecto pequeño ( $d=-0,27$ ).

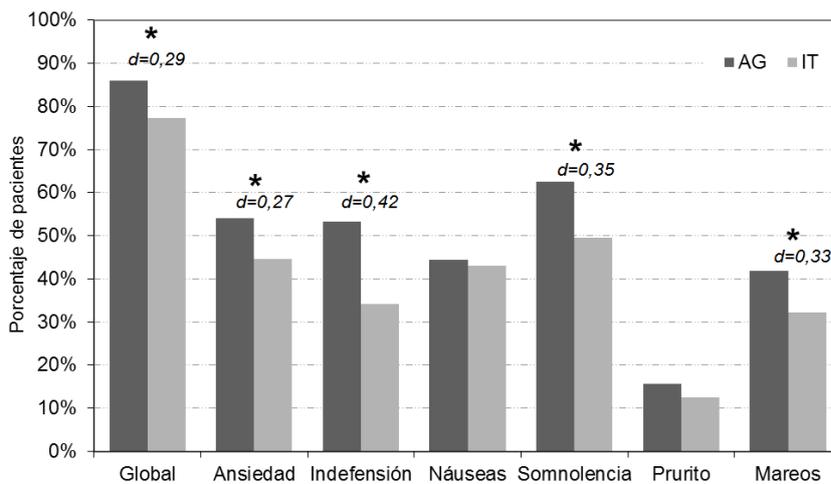
**Tabla 29. Influencia del tipo de anestesia sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>AG</b> <b>587 (60,6%)</b>	6,4 ± 2,6 7 (5-8)	38,4 ± 29,7 30 (10-60)	4,9 ± 3,3 5 (2-8)	63,1 ± 26,4 70 (50-80)	3,6 ± 3,3 3 (0-6)	7,9 ± 2,6 8 (7-10)
<b>IT</b> <b>382 (39,4%)</b>	5,4 ± 3,3 6 (3-8)	23,9 ± 28,3 10 (0-40)	4,5 ± 3,5 4 (1-8)	73,0 ± 28,4 80 (60-100)	2,9 ± 3,5 1 (0-5)	8,5 ± 2,2 9 (8-10)
<b>Valor p</b>	<0,001	<0,001	0,046	<0,001	0,001	<0,001
<b>Tamaño del efecto</b>	0,36 (0,15-0,69)	<b>0,50</b> (-1,94-3,51)	0,13 (-0,13-0,53)	-0,37 (-2,59-2,93)	0,20 (-0,10-0,65)	-0,27 (-0,46--0,03)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>AG</b>	4,6 ± 2,7 4 (2-7)	5,4 ± 3,1 5 (3-8)	4,6 ± 3,0 4 (2-7)	4,7 ± 2,8 4 (2-7)	3,6 ± 2,8 2 (1-6)	3,9 ± 2,6 3 (2-5)
<b>IT</b>	4,6 ± 2,6 4 (2,5-7)	4,8 ± 3,1 4 (2-8)	5,6 ± 3,1 6 (3-8)	4,3 ± 2,4 4 (2-6)	4,2 ± 2,7 4 (2-7)	4,1 ± 2,6 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,755	0,056	0,001	0,207	0,131	0,413
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,02 (-0,32-0,39)	0,20 (-0,14-0,74)	-0,36 (-0,72-0,11)	0,15 (-0,13-0,5)	-0,20 (-0,77-0,56)	-0,10 (-0,42-0,37)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10).  
AG= anestesia general, IT= anestesia intratecal. Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

A excepción de las náuseas, la intensidad de los EI fue similar en ambos grupos independientemente del tipo de anestesia administrada. Así, los pacientes con AG indicaron una intensidad menor en la sensación de náuseas, aunque el tamaño del efecto fue pequeño ( $d=-0,36$ ). En cuanto a la frecuencia de aparición de los EI (**Figura 53**) podemos observar que los pacientes con AG sufrieron EI más frecuentemente (valor global); también un mayor número de pacientes presentó ansiedad, indefensión, somnolencia y mareos. En todos los casos el tamaño del efecto de estas diferencias es pequeño, excepto en la indefensión ( $d=0,42$ ).

#### IV. Resultados



**Figura 53.** Frecuencia (%) de aparición de los efectos indeseados según el tipo de anestesia.

El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más EI.

El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la  $d$  indica el tamaño del efecto.

AG = anestesia general;  
IT = anestesia intratecal.

Resumiendo, los pacientes que reciben anestesia IT presentaron un menor % de tiempo con dolor intenso durante el postoperatorio y una menor frecuencia de aparición de indefensión.

Durante la cirugía, el 81,8% de los pacientes recibieron opioides como parte del protocolo anestésico (**Tabla 30**). Estos pacientes registraron una mayor intensidad del peor dolor y también del porcentaje de tiempo con dolor intenso, que los pacientes que no habían recibido opioides. En ambos casos el tamaño del efecto fue pequeño (lo que indica que la diferencia entre grupos es pequeña). No hubo diferencias en cuanto a la satisfacción con el tratamiento.

Por lo que respecta a la intensidad y la frecuencia de aparición de EI (**Tabla 25 y Figura 54**), no se observaron diferencias entre los pacientes que habían recibido (o no) opioides como parte del protocolo anestésico.

Los resultados muestran por tanto que la administración de opioides durante la cirugía no modifica los resultados postoperatorios de dolor y EI.

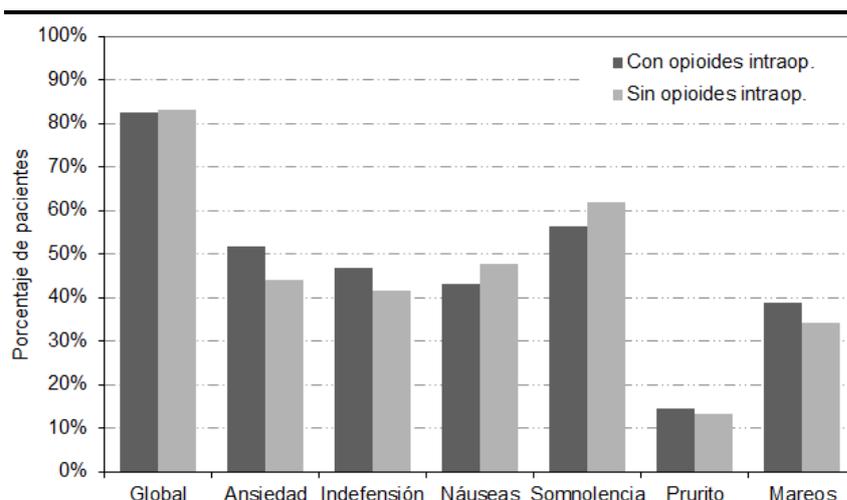
**Tabla 30. Influencia de la administración intraoperatoria de opioides sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b> 176 (18,2%)	5,4 ± 3,2 6 (3-8)	29,6 ± 31,7 20 (0-58)	4,5 ± 3,6 4 (1-8)	69,2 ± 27 70 (50-90)	2,9 ± 3,3 2 (0-5)	8,3 ± 2,2 9 (8-10)
<b>Sí</b> 793 (81,8%)	6,1 ± 2,8 7 (4-8)	33,7 ± 29,6 30 (10-50)	4,9 ± 3,3 5 (2-8)	65,9 ± 27,6 70 (50-90)	3,5 ± 3,4 3 (0-6)	8,0 ± 2,3 9 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,012	0,020	0,214	0,166	0,096	0,117
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,25 (-0,72--0,05)	-0,14 (-4,99-1,99)	-0,10 (-0,64-0,14)	0,12 (-4,14-2,2)	-0,16 (-0,75-0,12)	0,11 (-0,23-0,27)

	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>No</b>	4,5 ± 2,8 4 (2-7)	5,0 ± 3,3 4 (2-8)	5,0 ± 3,0 5 (2-7)	4,5 ± 2,7 4 (2-6)	4,7 ± 3,0 4 (2-8)	3,7 ± 2,8 3 (1-5)
<b>Sí</b>	4,6 ± 2,7 4 (2-7)	5,2 ± 3,0 5 (3-8)	5,0 ± 3,1 5 (2-8)	4,6 ± 2,7 4 (2-7)	3,6 ± 2,7 3 (1-6)	4,0 ± 2,5 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,572	0,418	0,920	0,658	0,086	0,289
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,05 (-0,69-0,21)	-0,08 (-0,86-0,23)	0,01 (-0,64-0,34)	-0,05 (-0,55-0,2)	0,40 (-0,83-0,89)	-0,09 (-0,8-0,19)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

**Figura 54.** Frecuencia (%) de aparición de los efectos indeseados según la administración de opioides como parte del protocolo anestésico.

El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más EI.

En relación al efecto pronociceptivo de los opioides (en especial del remifentanilo) induciendo hiperalgesia postoperatoria (Fletcher y Martinez, 2014), analizamos el efecto

#### IV. Resultados

de los distintos opioides individualmente, sobre los resultados postoperatorios. Los opioides utilizados por vía endovenosa durante la anestesia general (**Tabla 31**) fueron: fentanilo (n=330 pacientes), sufentanilo (n=237) y remifentanilo (n=134). En algunos casos los pacientes recibieron más de un opioide durante la AG: así el fentanilo se administró individualmente a 204 pacientes y combinado con remifentanilo a 126 pacientes. Al evaluar las dosis, advertimos que algunos hospitales no habían registrado las dosis de opioides administradas durante la intervención; así se registró que el remifentanilo fue administrado a 134 pacientes (22,8% de los pacientes que recibieron AG) y solo se registraron las dosis administradas a 3 pacientes; por tanto los datos referentes a las dosis de remifentanilo no son representativos de la población estudiada.

Los pacientes intervenidos bajo IT (**Tabla 31**) recibieron un anestésico local y además fentanilo (182 pacientes) o sufentanilo (11 pacientes) por vía espinal. Las dosis medias por paciente de opioides utilizados durante la AG fueron: 203,3±140,6 µg de fentanilo IV (calculado a partir de 248 dosis); 39,0±28,6 µg de sufentanilo IV (de 179 dosis conocidas) y 1.275,0±1.575,7 µg de remifentanilo IV (obtenido de tan solo 3 registros). Las dosis medias de opioides utilizadas durante la anestesia IT fueron mucho menores debido a la técnica anestésica: así, la dosis media de fentanilo IT fue 11,6±5,6 µg (119 registros) y la de sufentanilo IT de 4,8±0,8 µg (con solo 10 dosis conocidas).

**Tabla 31. Frecuencia y dosis de opioides administrados durante la anestesia general e intratecal**

	Pacientes con anestesia general			Pacientes con anestesia intratecal		
	N (%)	n	Dosis ± DE (µg IV)	N (%)	n	Dosis ± DE (µg IT)
<b>Fentanilo</b>	330 (56,2%)	248	203,3 ± 140,6	182 (47,6%)	119	11,6 ± 5,6
<b>Sufentanilo</b>	237 (40,4%)	179	39,0 ± 28,6	11 (3,0%)	10	4,8 ± 0,8
<b>Remifentanilo</b>	134 (22,8%)	3	1.275,0 ± 1.575,7			

Frecuencia de administración y dosis media/paciente de los opioides administrados durante la cirugía, agrupados según el tipo de anestesia. Los porcentajes suman más del 100% porque las categorías no son mutuamente excluyentes.

Número (N) y porcentaje (%) de pacientes que recibieron el fármaco según el tipo de anestesia; n=número de dosis conocidas de cada fármaco; DE=desviación estándar; IV=vía endovenosa; IT=vía intratecal.

Seguidamente se estudió la influencia de los opioides administrados durante la cirugía sobre los resultados postoperatorios. Para el análisis se tuvieron en cuenta los opioides y sus combinaciones, utilizados más frecuentemente durante la AG. Estos fueron: sufentanilo sólo (24,6%), fentanilo sólo (21,2%) y la combinación de fentanilo y remifentanilo en 126 pacientes (13,1%). El remifentanilo sólo no se incluyó en el análisis debido al escaso número de pacientes que lo habían registrado ( $n=8$ ). Tampoco se analizó la influencia del tipo de opioide en el grupo de anestesia IT, dado que se registraron muy pocos pacientes con sufentanilo (11 casos), lo que impidió llevar a cabo una comparación adecuada.

La influencia de la administración intraoperatoria de opioides (solos o combinados) sobre las variables de dolor, satisfacción y EI se muestra en la **Tabla 32**. En conjunto, los pacientes que recibieron únicamente sufentanilo, presentaron valores significativamente mejores de peor dolor, interferencia con las actividades en la cama e interferencia con el sueño. Es importante destacar que para estas variables, el tamaño del efecto fue moderado o grande ( $d$  entre 0,71 y 0,92) y las diferencias entre medianas  $\geq 1$  punto. Paradójicamente, los pacientes de este grupo (sufentanilo) indicaron una satisfacción con el tratamiento significativamente peor que el resto de pacientes.

En cuanto a la intensidad de los EI, los resultados muestran diferencias significativas en las variables indefensión, somnolencia y prurito. Los pacientes que recibieron sufentanilo indicaron una sensación de indefensión significativamente menor, con un tamaño del efecto moderado ( $d=0,50$ ). Para las variables somnolencia y prurito, los pacientes que recibieron solo fentanilo indicaron los peores resultados, con un tamaño del efecto grande en ambas variables (somnolencia  $d=1,03$ , prurito  $d=1,09$ ). Globalmente, el fentanilo administrado individualmente como parte del protocolo anestésico, es el fármaco que presentó una mayor intensidad de EI, en particular el prurito, hecho que podría estar en relación con la liberación de histamina que produce este opioide (Kamei y cols., 2013).

IV. Resultados

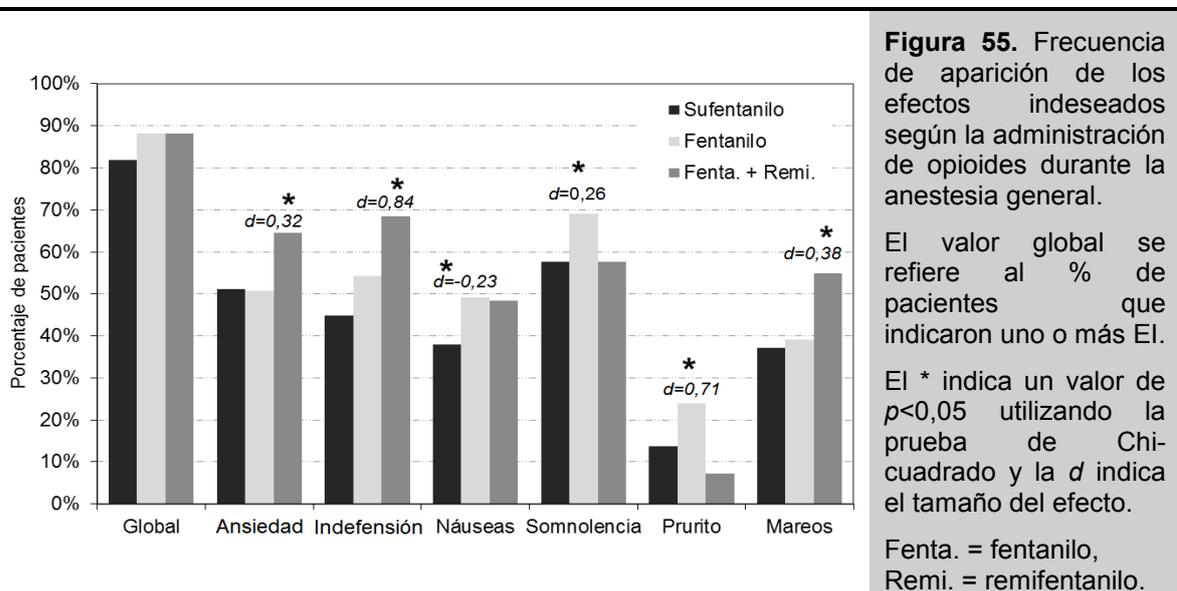
**Tabla 32. Influencia de la administración intraoperatoria de opioides durante la anestesia general, sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>Sufentanilo sólo</b> <b>237 (24,6%)</b>	6,0 ± 2,5 <sup>a</sup> 6 (4-8)	39,3 ± 28,4 40 (10-60)	4,2 ± 3,1 <sup>a</sup> 4 (2-7)	61,3 ± 22,6 70 (50-80)	3,0 ± 3,0 <sup>a</sup> 2 (0-5)	7,3 ± 2,3 <sup>a</sup> 8 (6-9)
<b>Fentanilo sólo</b> <b>204 (21,2%)</b>	6,6 ± 2,8 <sup>a,b</sup> 7 (5-9)	36,6 ± 32,6 30 (10-60)	5,6 ± 3,4 <sup>b</sup> 5 (3-9)	63,0 ± 30,4 70 (50-90)	3,7 ± 3,4 <sup>a,b</sup> 3 (0-7)	8,5 ± 2,2 <sup>b</sup> 10 (8-10)
<b>Fentanilo y remifentanilo</b> <b>126 (13,1%)</b>	6,9 ± 2,2 <sup>b</sup> 7 (6-8)	40,1 ± 26,5 40 (20-50)	5,4 ± 3,0 <sup>b</sup> 6 (3-8)	66,1 ± 25,6 70 (50-80)	4,5 ± 3,2 <sup>b</sup> 5 (2-7)	8,0 ± 2,1 <sup>b</sup> 9 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,002	0,173	<0,001	0,058	0,001	<0,001
<b>Tamaño del efecto</b>	<b>0,52</b> (0,43-0,76)	0,15 (0,02-0,32)	<b>0,92</b> (0,74-1,80)	0,25 (0,06-0,39)	<b>0,71</b> (0,52-0,94)	<b>1,09</b> (0,91-1,24)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>Sufentanilo sólo</b>	4,3 ± 2,5 4 (2-6)	4,7 ± 3,0 <sup>a</sup> 4 (2-7)	3,9 ± 2,6 3 (2-6)	4,4 ± 2,7 <sup>a</sup> 4 (2-7)	2,6 ± 2,2 <sup>a</sup> 2 (1-4)	3,7 ± 2,3 3 (2-5)
<b>Fentanilo sólo</b>	4,6 ± 2,9 4 (2-7)	5,8 ± 3,2 <sup>b</sup> 6 (3-9)	5,0 ± 3,3 5 (2-8)	5,5 ± 2,9 <sup>b</sup> 5 (3-8)	4,5 ± 2,9 <sup>b</sup> 4 (1-7)	4,0 ± 2,9 3 (2-7)
<b>Fentanilo y remifentanilo</b>	5,1 ± 2,8 5 (3-7)	5,7 ± 2,9 <sup>b</sup> 6 (3-8)	4,6 ± 2,8 4 (2-6)	3,7 ± 2,3 <sup>a</sup> 3 (2-5)	2,0 ± 1,0 <sup>a</sup> 2 (1-2)	3,7 ± 2,4 3 (2-5)
<b>Valor p</b>	0,144	0,013	0,089	<0,001	0,006	0,933
<b>Tamaño del efecto</b>	0,22 (-0,02-0,44)	<b>0,50</b> (0,36-0,67)	0,31 (0,06-0,58)	<b>1,03</b> (0,68-1,27)	<b>1,09</b> (0,94-1,22)	0,08 (-0,19-0,34)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* calculado mediante el test de Kruskal-Wallis y *post-hoc* con *U* de Mann-Whitney. Las letras diferentes (<sup>a</sup>, <sup>b</sup> y <sup>c</sup>) indican diferencias significativas entre grupos (*p*<0,05). Tamaño del efecto obtenido mediante la *d* de Cohen (95% IC).

Al evaluar la frecuencia de aparición de los EI (**Figura 55**) observamos que globalmente, los tres tratamientos inducen una frecuencia similar de EI, sin embargo al evaluar cada una de las variables los resultados son poco precisos. Los pacientes tratados con fentanilo+remifentanilo indicaron mayor frecuencia de ansiedad, pero con un tamaño del efecto pequeño. Estos mismos pacientes indicaron más frecuentemente padecer sensación de indefensión, con un tamaño del efecto grande (*d*=0,84). Los pacientes con sufentanilo indicaron la menor frecuencia de náuseas, pero con un tamaño del efecto pequeño. Los pacientes con fentanilo indicaron más somnolencia y prurito, siendo el

tamaño del efecto del prurito grande ( $d=0,71$ ). Por último, los mareos fueron más frecuentes en los pacientes con fentanilo+remifentanilo, pero con un tamaño del efecto  $d<0,4$ .



Estos resultados muestran que la administración de sufentanilo como único opioide intraoperatorio, proporciona mejores resultados que el fentanilo (solo o combinado), sobre el peor dolor, la interferencia con las actividades en la cama y la interferencia con el sueño; sin embargo los pacientes están menos satisfechos. El sufentanilo induce también una menor intensidad y frecuencia de indefensión y prurito, con mayor intensidad de somnolencia, que el fentanilo sólo.

En pacientes intervenidos bajo anestesia intratecal, la influencia del tipo de opioide (fentanilo, sufentanilo) sobre los resultados postoperatorios no ha podido ser investigada debido al reducido número de pacientes que recibieron sufentanilo; solo encontramos 11 pacientes con sufentanilo y ninguno con remifentanilo.

### 2.3. Analgesia postoperatoria

Debido a la gran intensidad de dolor que induce la intervención de PTR, los protocolos de analgesia postoperatoria incluyen distintos procedimientos y modalidades terapéuticas, que por lo general se aplican simultáneamente, en lo que se denomina *analgesia multimodal*. Por lo general, se asocian dos o más fármacos analgésicos de distintas familias y mecanismos de acción (opioides, no-opioides), y además, en muchos casos se

## IV. Resultados

utilizan técnicas de analgesia regional como son los bloqueos nerviosos periféricos (BNP) y la infiltración de la herida quirúrgica.

Presentaremos seguidamente la influencia del tratamiento farmacológico sobre los resultados postoperatorios y a continuación la influencia de las técnicas de analgesia regional.

### 2.3.1. Fármacos analgésicos

El siguiente objetivo del estudio fue analizar la influencia de los fármacos analgésicos (analgesia sistémica, SIS) sobre las variables de dolor, satisfacción y efectos indeseados. Para ello identificamos en primer lugar el tipo y consumo (dosis) de los principales analgésicos utilizados para obtener analgesia postoperatoria, y seguidamente analizamos el uso de las combinaciones de analgésicos (analgesia multimodal). Algunos analgésicos fueron administrados antes de finalizar la cirugía con el fin de obtener analgesia *transicional*, continuando su administración en la URPA y UH.

Presentamos a continuación el consumo de analgésicos opioides, analgésicos no-opioides y combinaciones de analgésicos en el postoperatorio de la cirugía de PTR.

#### 2.3.1.1. Analgésicos opioides

Los analgésicos opioides más utilizados, las dosis diarias administradas y las dosis en equivalentes de morfina IV, se muestran en la **Tabla 33**. La mayoría de pacientes de la muestra (n=796, 82,1% del total), recibieron uno o más fármacos opioides como parte del protocolo analgésico, de tal forma que se registraron 1.186 administraciones (dosis) de opioides durante las primeras 24 horas del postoperatorio; sin embargo, las dosis correctas sólo estaban registradas en 1.106 administraciones, debido en parte a que no se recogieron las dosis de opioides administrados mediante PCA (que en su mayoría eran de morfina).

**Tabla 33. Frecuencia y dosis media de los principales opioides utilizados como analgésicos postoperatorios**

	N (%)	n	Dosis ± DE mg/día	DEM iv ± DE mg/día
<b>Morfina iv</b>	535 (55,2%)	473	17,1 ± 19,8	17,1 ± 19,8
<b>Tramadol iv</b>	225 (23,2%)	214	180,2 ± 103,5	18,0 ± 10,5
<b>Oxicodona po</b>	176 (18,2%)	171	18,5 ± 10,1	9,3 ± 5,0
<b>Piritramida iv</b>	164 (16,9%)	160	21,7 ± 11,9	15,5 ± 8,5
<b>Tilidina po</b>	86 (8,9%)	85	81,1 ± 42,9	16,2 ± 8,6
<b>DEM media</b>				15,8 ± 13,2

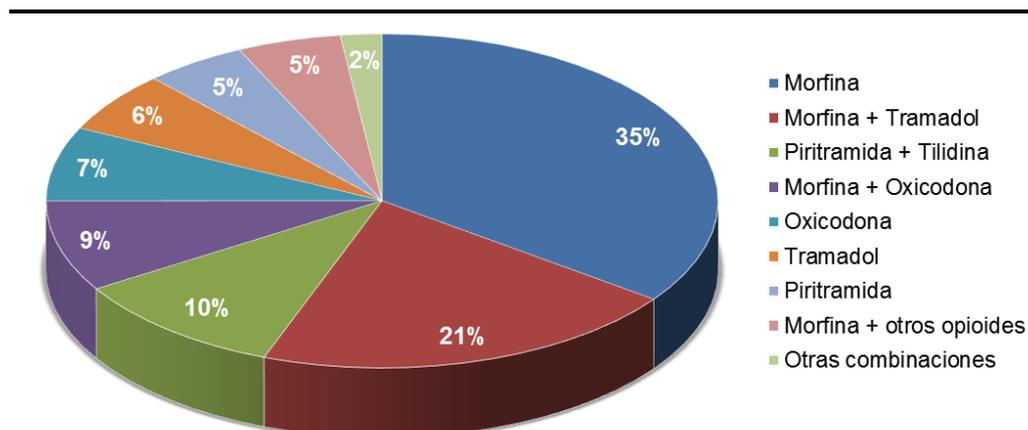
N (%) = número de pacientes que han recibido el fármaco y porcentaje (%) sobre el total de la muestra; n=número de administraciones conocidas de cada fármaco; DEM=Dosis en Equivalentes de Morfina iv; DE=desviación estándar; iv=vía endovenosa; po=vía oral. Los porcentajes suman más del 100% porque las categorías no son mutuamente excluyentes.

La morfina fue el opioide más utilizado (en 535 pacientes, 55,2% de la muestra), con una dosis media de 17,1±19,8 mg/día. A continuación, encontramos el tramadol (administrado a 225 pacientes, 23,2%), la oxicodona (176 pacientes, 18,2%), la piritramida (164 pacientes, 16,9%) y con menor frecuencia la tilidina (86 pacientes, 8,9%). Dado que estos fármacos pueden administrarse combinados entre sí, los porcentajes suman más del 100%.

Si comparamos la administración de opioides convertidas en dosis equivalentes de morfina iv (DEM), observamos que los pacientes recibieron de media 15,8±13,2 mg/día DEM. La oxicodona oral fue el fármaco administrado en dosis menores (9,3±5,0 mg/día en DEM), hecho que podría estar en relación al factor de conversión utilizado (ver Apartado 4 de III.Pacientes y Métodos).

Evaluamos a continuación si estos opioides fueron administrados solos o combinados entre sí (**Figura 56**). Entre los pacientes que recibieron analgésicos opioides, el 35% recibió morfina sola, y otro 35% morfina combinada con otro opioide; concretamente: 21% recibió morfina+tramadol, el 9% morfina+oxicodona, y el 5% morfina+otros opioides. Otra combinación frecuente fue la combinación de piritramida+tilidina que fue utilizada en un 10% de los casos. El resto de pacientes recibieron únicamente un opioide que fue utilizado con la siguiente frecuencia: oxicodona (7%), tramadol (6%) y piritramida (5%). Los resultados se muestran gráficamente en la **Figura 56**.

#### IV. Resultados



**Figura 56.** Frecuencia de administración de los analgésicos opioides, individualmente o combinados, durante las primeras 24 horas del postoperatorio de las PTR.

Mostramos a continuación la influencia de la administración de analgésicos opioides sobre los resultados postoperatorios de dolor, satisfacción y EI (**Tabla 34**). En nuestra muestra, 796 pacientes (82,1%) recibieron opioides como parte del protocolo analgésico, mientras que 173 pacientes (17,9%) recibieron otro tipo de analgésicos. El análisis muestra que los pacientes que recibieron opioides presentaron resultados significativamente peores, en todas las variables de dolor. El tamaño del efecto fue pequeño para la interferencia con las actividades en la cama, el % de alivio y la interferencia con el sueño, sin embargo el tamaño del efecto fue moderado-grande para el peor dolor ( $d=-0,70$ ) y para el % de tiempo con dolor intenso ( $d=-0,59$ ); además, las diferencias en las medianas para esta dos variables fueron 2 puntos y del 20%, respectivamente, con lo que consideramos que estas diferencias son relevantes.

Los resultados muestran también que los pacientes que recibieron opioides indicaron un menor grado de satisfacción con el tratamiento analgésico recibido; aunque la diferencia entre grupos es estadísticamente significativa, el tamaño del efecto fue pequeño.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos al comparar la intensidad de los EI, donde el tamaño del efecto fue muy pequeño. Al analizar la frecuencia de aparición de EI observamos que la administración de opioides incrementa significativamente el número de pacientes que presentan EI, tanto en el cómputo global, como para cada uno de los EI individualmente (**Figura 57**), siendo en todos los casos el tamaño del efecto  $d>0,40$ , excepto en la ansiedad.

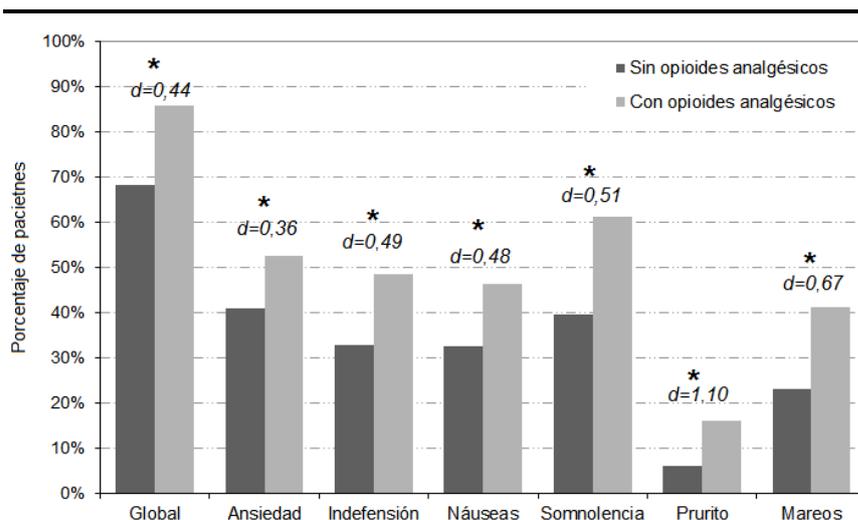
**Tabla 34. Influencia de la administración postoperatoria de analgésicos opioides sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b> 173 (17,9%)	4,4 ± 3,2 5 (1-7)	18,6 ± 26,6 10 (0-30)	3,9 ± 3,3 3 (1-6)	73,1 ± 31,1 80 (60-100)	2,8 ± 3,4 2 (0-5)	8,5 ± 2,3 10 (8-10)
<b>Sí</b> 796 (82,1%)	6,4 ± 2,7 7 (5-8)	35,9 ± 29,9 30 (10-60)	5,0 ± 3,3 5 (2-8)	65,5 ± 26,7 70 (50-90)	3,5 ± 3,4 3 (0-6)	8,0 ± 2,2 9 (6-10)
<b>Valor p</b>	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,029	<0,001
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,70 (-1,18--0,51)	-0,59 (-1,43-0,25)	-0,32 (-0,87--0,08)	0,28 (-0,33-0,74)	-0,19 (-0,83-0,08)	0,23 (-0,14-0,39)

	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>No</b>	5,2 ± 2,9 5 (3-8)	4,6 ± 3,1 3 (2-8)	5,3 ± 2,8 5 (3-8)	4,2 ± 2,2 4 (2-5)	3,0 ± 2,3 2 (1-5)	4,5 ± 2,6 5 (2-6)
<b>Si</b>	4,5 ± 2,6 4 (2-7)	5,3 ± 3,1 5 (3-8)	4,9 ± 3,1 4 (2-7)	4,6 ± 2,7 4 (2-7)	3,9 ± 2,8 3 (1-6)	3,9 ± 2,6 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,094	0,138	0,346	0,434	0,340	0,144
<b>Tamaño del efecto</b>	0,23 (-0,45-0,49)	-0,22 (-1,06-0,09)	0,11 (-0,64-0,42)	-0,15 (-0,69-0,09)	-0,32 (-1,17-0,17)	0,24 (-0,58-0,52)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).



**Figura 57.** Frecuencia (%) de aparición de los efectos indeseados según la administración postoperatoria de opioides. El valor global se refiere al % de pacientes que presentaron uno o más EI. El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la *d* indica el tamaño del efecto.

Debido a las características de la recogida de datos del estudio, que se llevó a cabo una sola vez a las 24 horas del postoperatorio, estos resultados sugieren que los pacientes que recibieron analgésicos opioides, eran aquellos que presentaban dolor intenso, hecho

#### IV. Resultados

que queda reflejado en una mayor intensidad en las variables de dolor y la frecuencia de aparición de EI, en particular sensación de indefensión, náuseas, somnolencia, prurito y mareos.

Con el fin de establecer los posibles beneficios de las combinaciones de opioides, analizamos a continuación su influencia sobre los resultados postoperatorios. En la muestra estudiada, se registraron 407 pacientes (42,0% de la muestra) que recibieron un solo opioide; 389 pacientes (40,1%) con > 1 opioide y el resto (17,9%) que no recibieron analgesia opioide (**Tabla 35**). Observamos que los pacientes que recibieron > 1 opioide indicaron un peor dolor significativamente mayor, más tiempo con dolor intenso y un menor porcentaje de alivio; sin embargo, en todos los casos el tamaño del efecto fue pequeño o muy pequeño (*d* de Cohen entre -0,35 y 0,18).

En cuanto a la satisfacción, los pacientes que recibieron más de un opioide indicaron una satisfacción significativamente menor, pero con un tamaño del efecto muy pequeño, por lo que la diferencia entre grupos se puede considerar irrelevante.

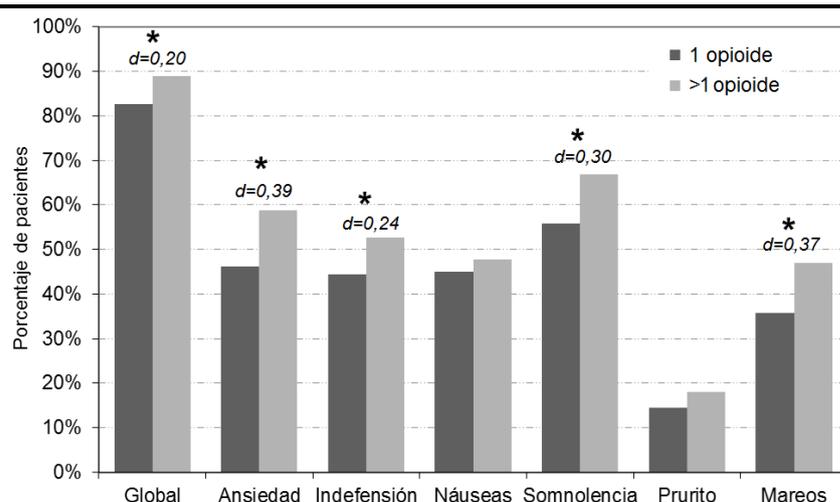
La intensidad de los EI fue similar en ambos grupos a excepción de la sensación de indefensión que fue significativamente mayor cuando se administra >1 opioide, aunque el tamaño del efecto fue pequeño. Observamos también que los pacientes que recibieron una combinación de varios opioides indicaron más frecuentemente la aparición de EI (valor global), y también mayor frecuencia de ansiedad, indefensión, somnolencia y mareos, aunque en todos los casos el tamaño del efecto fue pequeño (**Figura 58**).

En resumen, estos resultados muestran que la administración simultánea de más de un opioide durante la analgesia postoperatoria no modifica significativamente los resultados postoperatorios de dolor y satisfacción, aunque un mayor número de pacientes presentó mareo y ansiedad en el postoperatorio.

**Tabla 35. Influencia de la administración única o combinada de analgésicos opioides sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>1 opioide 407 (42,0%)</b>	6,1 ± 2,8 7 (4-8)	30,8 ± 28,6 20 (10-50)	4,8 ± 3,3 5 (2-8)	67,9 ± 26,7 70 (50-90)	3,2 ± 3,3 2 (0-6)	8,1 ± 2,3 9 (7-10)
<b>&gt;1 opioide 389 (40,1%)</b>	6,6 ± 2,6 7 (5-8)	41,1 ± 30,3 40 (10-60)	5,1 ± 3,4 5 (2-8)	63,1 ± 26,5 70 (50-80)	3,7 ± 3,4 3 (0-7)	7,9 ± 2,2 8 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,014	<0,001	0,246	0,005	0,124	0,010
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,19 (-0,46-0,06)	-0,35 (-3,21-2,73)	-0,09 (-0,42-0,26)	0,18 (-2,61-2,94)	-0,13 (-0,53-0,25)	0,10 (-0,13-0,32)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>1 opioide</b>	4,4 ± 2,6 4 (2-6)	4,9 ± 3,1 4 (2-8)	5,0 ± 3,2 4,5 (2-8)	4,5 ± 2,7 4 (2-7)	3,9 ± 2,9 3 (1-6)	3,8 ± 2,6 3 (2-6)
<b>&gt;1 opioide</b>	4,6 ± 2,7 5 (2-7)	5,6 ± 3,0 6 (3-8)	4,9 ± 3,0 4 (2-7)	4,7 ± 2,7 4 (2-7)	3,9 ± 2,7 3 (2-6)	4,0 ± 2,5 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,374	0,023	0,982	0,476	0,764	0,337
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,10 (-0,47-0,25)	-0,24 (-0,7-0,17)	0,03 (-0,44-0,46)	-0,06 (-0,41-0,27)	0,00 (-0,74-0,64)	-0,07 (-0,5-0,3)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).



**Figura 58.** Frecuencia (%) de aparición de los efectos indeseados según la administración de uno o más opioides.

El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más EI.

El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y *d* indica el tamaño del efecto.

Examinamos a continuación la influencia de los opioides administrados en cualquier momento del proceso, sobre los resultados postoperatorios. En el análisis incluimos: la administración de opioides crónicos como analgésicos (antes de la cirugía); opioides

#### IV. Resultados

administrados como medicación preanestésica; opioides utilizados durante la cirugía como parte del protocolo anestésico (intraoperatorio) y opioides administrados como analgésicos para tratar el dolor postoperatorio. Observamos que el 96,5% de los pacientes de la muestra ( $n=935$ ), recibieron al menos un opioide en algún momento del proceso (**Tabla 36**), mientras que sólo 34 pacientes (3,5%) no estuvieron nunca expuestos a ellos. Debido al escaso número de pacientes que no recibieron opioides, las conclusiones obtenidas del análisis son equívocas.

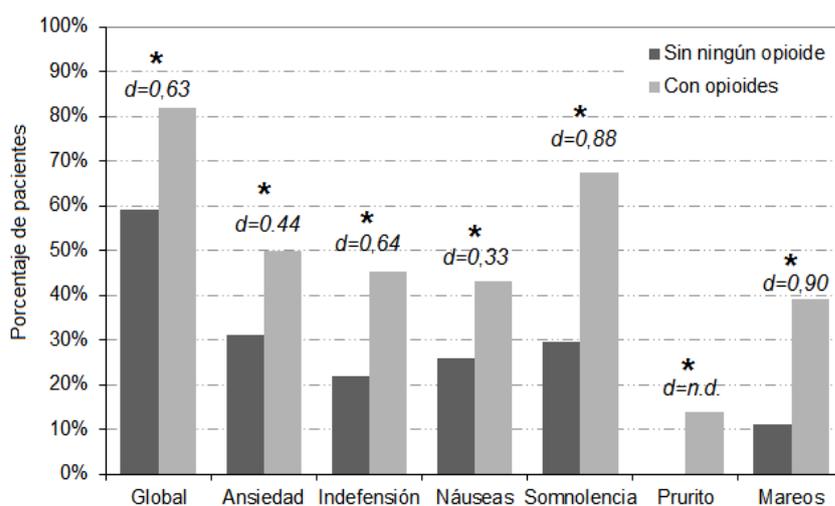
Los pacientes tratados con opioides registraron un peor dolor y un porcentaje de tiempo con dolor significativamente mayores que los pacientes que no recibieron opioides, con un tamaño del efecto moderado-grande ( $d=0,62$  y  $0,65$  respectivamente). Las diferencias de las medianas entre grupos para el peor dolor fueron de 4 puntos, y del 30% en el % de tiempo con dolor intenso. No se observaron diferencias significativas en la intensidad del resto de variables de dolor, ni en la satisfacción con el tratamiento. Como hemos mencionado anteriormente, es probable que los pacientes que recibieron opioides presentasen dolor severo, hecho que queda reflejado en la intensidad de las variables de dolor del cuestionario; por tanto, los resultados sobre las variables de dolor, es posible que no reflejen con precisión el efecto de los opioides.

En cuanto al análisis de los EI, observamos que los pacientes que recibieron opioides indicaron tener menos ansiedad, con un tamaño del efecto grande ( $d=1,03$ ) y una diferencia de 4 puntos en la mediana; este hecho podría estar en relación al efecto sedante de los opioides. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la intensidad del resto de EI. En cuanto a la variable prurito, observamos que 130 pacientes tratados con opioides indicaron una intensidad media del prurito de  $3,8 \pm 2,7$  puntos (NRS 1-10), mientras que ningún paciente del grupo sin-opioides registró tener prurito, por lo tanto no es posible calcular el valor de  $p$  ni el tamaño del efecto ( $d$ ) entre ambos grupos.

**Tabla 36. Influencia de la administración de opioides (en cualquier momento del proceso) sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b> <b>34 (3,5%)</b>	4,2 ± 3,2 3 (2-7)	15,0 ± 23,6 0 (0-20)	3,9 ± 3,5 2 (1-7)	67,6 ± 30,3 70 (55-90)	2,4 ± 3,2 1 (0-4)	8,2 ± 2,6 9 (8-10)
<b>Sí</b> <b>935 (96,5%)</b>	6,1 ± 2,9 7 (4-8)	33,6 ± 30,1 30 (10-50)	4,8 ± 3,3 5 (2-8)	66,5 ± 27,4 70 (50-90)	3,4 ± 3,4 2 (0-6)	8,1 ± 2,3 9 (7-10)
<b>Valor p</b>	,001	<0,001	0,121	0,700	0,122	0,449
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,65 (-1,71--0,46)	-0,62 (-0,93-1,36)	-0,27 (-1,52--0,05)	0,04 (-12,93-1,93)	-0,30 (-1,62--0,04)	0,06 (-0,88-0,21)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>No</b>	7,3 ± 2,2 8 (5-9)	5,6 ± 3,3 6 (2-9)	4,6 ± 3 4 (2-7)	4,7 ± 2,3 5 (2-7)	- -	4,3 ± 2,2 5 (2-6)
<b>Si</b>	4,5 ± 2,7 4 (2-7)	5,2 ± 3,1 5 (2-8)	5 ± 3,1 5 (2-8)	4,6 ± 2,7 4 (2-7)	3,8 ± 2,7 3 (1-6)	3,9 ± 2,6 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,001	0,709	0,718	0,721	-	0,712
<b>Tamaño del efecto</b>	1,03 (-0,27-1,27)	0,14 (-2,17-0,43)	-0,14 (-2,1-0,16)	0,05 (-1,35-0,28)	-	0,12 (-2,05-0,39)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).



**Figura 59.** Frecuencia (%) de aparición de los efectos indeseados según la administración de opioides en cualquier momento del proceso.

El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más EI.

El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la *d* indica el tamaño del efecto.

n.d.= no determinado

#### IV. Resultados

El número de pacientes que no recibió opioides es <10% de la muestra lo que impide alcanzar conclusiones válidas. Los resultados muestran que la administración de opioides en cualquier momento del proceso incrementa la frecuencia de aparición de EI.

##### 2.3.1.2. Analgésicos no-opioides

Analizamos seguidamente el consumo de analgésicos no-opioides durante las primeras 24 horas del postoperatorio. El 96,9% de pacientes de la muestra recibieron este tipo de fármacos (n=939), mientras que únicamente 30 pacientes (3,1%) no tenían registrada su administración. El analgésico no-opioide más utilizado fue el paracetamol (**Tabla 37**), administrado a 733 pacientes (75,6% de la muestra), con una dosis media por paciente de  $3.255,7 \pm 1.313,2$  mg/día. Le sigue en orden de frecuencia el ketoprofeno, administrado al 30,5% de la muestra con una dosis media de  $232,5 \pm 90,5$  mg/día. El metamizol fue administrado a un número parecido de pacientes (30,4%), con una dosis media de  $3.126,5 \pm 1.665,6$  mg/día. Le siguen en frecuencia de administración el diclofenaco y la ketamina, utilizados en el 17,5% y 13,1% de la población respectivamente. En casos aislados se administraron otros analgésicos no-opioides (p.ej., pregabalina, naproxeno, etc.), pero debido al escaso número de pacientes, no han sido incluidos en el análisis.

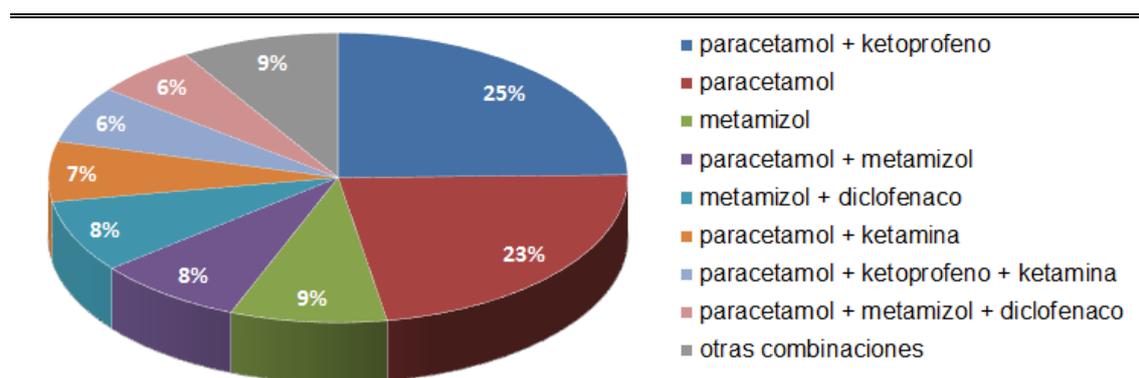
En la evaluación del consumo de analgésicos no-opioides no fue posible aplicar el concepto de *dosis equivalente* como ocurría en los analgésicos opioides, ya que se trata de familias de analgésicos diferentes (AINEs, AAs, etc.), con distintos mecanismos de acción.

**Tabla 37. Frecuencia y dosis media de los principales analgésicos no-opioides (IV)**

	N (%)	Dosis media $\pm$ DE	
		n	mg/día
<b>Paracetamol</b>	733 (75,6%)	732	$3.255,7 \pm 1.313,2$
<b>Ketoprofeno*</b>	296 (30,5%)	293	$232,5 \pm 90,5$
<b>Metamizol</b>	295 (30,4%)	270	$3.126,5 \pm 1.665,6$
<b>Diclofenaco</b>	170 (17,5%)	164	$131,2 \pm 62,4$
<b>Ketamina</b>	127 (13,1%)	87	$24,9 \pm 14,9$

N (%) = número de pacientes que han recibido el fármaco y % sobre el total de la muestra; n = número de dosis conocidas de cada fármaco; DE = Desviación estándar. Los porcentajes suman más de 100% porque las categorías no son mutuamente excluyentes. \* incluye el consumo de ketoprofeno y dexketoprofeno (este último convertido en mg de ketoprofeno)

Estos analgésicos fueron administrados solos o combinados entre ellos y las frecuencias de administración se muestran en la **Figura 60**. Dentro del grupo de pacientes que consumió analgésicos no-opioides, el 23% recibió paracetamol como único no-opioide; observamos también las siguientes combinaciones de paracetamol: paracetamol + ketoprofeno/dexketoprofeno (25% de pacientes), paracetamol + metamizol (8%), paracetamol + ketamina (7%), paracetamol + ketoprofeno/dexketoprofeno + ketamina (6%) y por último paracetamol + metamizol + diclofenaco (6%). Por último, 83 pacientes (9%) recibieron otras combinaciones poco frecuentes.



**Figura 60.** Frecuencia de administración (%) de analgésicos no-opioides, solos o combinados entre ellos, utilizados durante las primeras 24 horas del postoperatorio (n=939).

Analizamos a continuación la influencia de los analgésicos no-opioides sobre los resultados de dolor, satisfacción y EI. De nuevo, el reducido número de pacientes que no recibió este tipo de analgésicos (3,1%), limita las conclusiones que pudieran derivarse del análisis estadístico. La **Tabla 38** muestra que existen diferencias significativas en cuanto los resultados de dolor; así los pacientes que recibieron analgésicos no-opioides registraron significativamente menos dolor, menos interferencia con las actividades en la cama y un mayor porcentaje de alivio. Para estas variables el tamaño del efecto fue  $d > 0,40$ . Destaca también la interferencia con el sueño, que aunque la diferencia entre grupos no es estadísticamente significativa, tiene un tamaño del efecto moderado y presenta 4,5 puntos menos de mediana. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la satisfacción con el tratamiento recibido. En la intensidad de los EI tan solo se observaron diferencias significativas en la sensación de ansiedad, que fue menor en los pacientes que recibieron analgésicos no-opioides (3 puntos menos de mediana). Para esta variable el tamaño del efecto fue moderado-grande ( $d = 0,73$ ), lo que sugiere que la administración de analgésicos no-opioides disminuye la ansiedad, o bien al disminuir el dolor los pacientes presentan menos ansiedad.

#### IV. Resultados

**Tabla 38. Influencia de la administración de analgésicos no-opioides sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

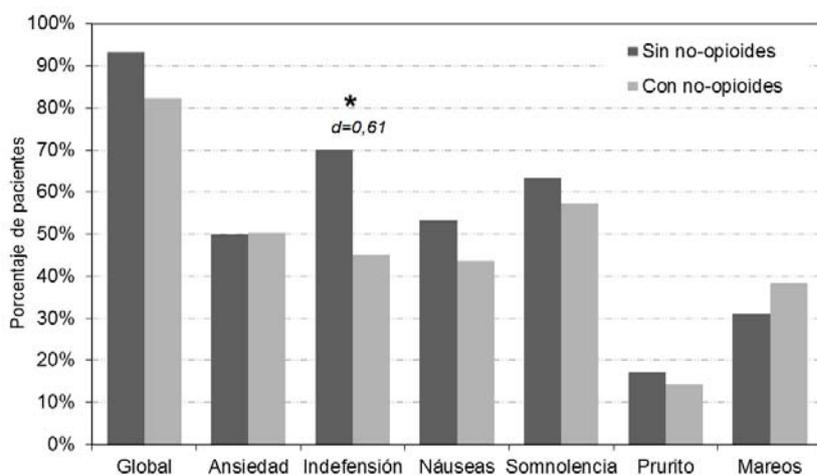
	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>No</b>	7,3 ± 3,0	46,3 ± 37,4	6,8 ± 3,4	54,4 ± 32,9	5,2 ± 4,2	7,4 ± 3,3
<b>30 (3,1%)</b>	8 (5-10)	50 (0-80)	8 (6-10)	60 (30-80)	6,5 (0-9)	8 (5-10)
<b>Sí</b>	6,0 ± 2,9	32,6 ± 29,7	4,7 ± 3,3	67,0 ± 27,2	3,3 ± 3,3	8,1 ± 2,2
<b>939 (96,9%)</b>	6 (4-8)	30 (10-50)	5 (2-8)	70 (50-90)	2 (0-6)	8 (6-10)
<b>Valor p</b>	0,003	0,092	0,001	0,045	0,058	0,688
<b>Tamaño del efecto</b>	<b>0,48</b> (-0,58-0,66)	<b>0,46</b> (-13,66-2,42)	<b>0,61</b> (-0,63-0,84)	<b>-0,46</b> (-12,85-1,43)	<b>0,55</b> (-1,27-0,81)	<b>-0,30</b> (-1,55--0,15)

	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>No</b>	6,5 ± 3,1	6,5 ± 3,4	5,4 ± 3,4	5,4 ± 2,5	5,8 ± 3,3	4,3 ± 3,4
	7 (3-10)	8 (2-9)	4 (2,5-8,5)	5 (4-8)	7 (4-8)	2 (2-7)
<b>Si</b>	4,6 ± 2,7	5,1 ± 3,0	5,0 ± 3,1	4,5 ± 2,7	3,7 ± 2,7	3,9 ± 2,6
	4 (2-7)	5 (2-8)	5 (2-7)	4 (2-7)	3 (1-6)	3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,015	0,073	0,532	0,116	0,145	0,979
<b>Tamaño del efecto</b>	<b>0,72</b> (-0,85-0,96)	<b>0,44</b> (-0,99-0,74)	<b>0,16</b> (-1,50-0,46)	<b>0,34</b> (-0,78-0,56)	<b>0,77</b> (-2,10-1,23)	<b>0,15</b> (-2,06-0,42)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

En cuanto a la frecuencia de aparición de los EI (**Figura 61**), únicamente la sensación de indefensión fue significativamente menor en los pacientes que recibieron analgésicos no-opioides, con un tamaño del efecto moderado ( $d=0,61$ ).



**Figura 61.** Frecuencia (%) de aparición de los efectos indeseados según la administración analgésicos no-opioides durante y después de la cirugía.

El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más EI.

El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la *d* indica el tamaño del efecto.

El reducido número de pacientes que no recibieron analgésicos no-opioides (3,1%), limita las conclusiones que pudieran derivarse del análisis estadístico. Los resultados sugieren que los analgésicos no-opioides mejoran los resultados de dolor postoperatorio, disminuyendo además la intensidad de la ansiedad.

También analizamos la influencia de la administración simultánea de uno o más analgésicos no-opioides sobre los resultados postoperatorios. Así, entre los pacientes tratados con analgésicos no-opioides (939 pacientes, 97% del total), el 71,9% recibió una combinación de dos o más no-opioides, mientras que el 28,1% restante recibió uno solo (**Tabla 39**). Los pacientes que recibieron una combinación de analgésicos no-opioides mostraron unos indicadores de dolor significativamente mejores, excepto el peor dolor que está justo por encima del límite de significación estadística; sin embargo, en todas las variables, el tamaño del efecto fue menor a 0,4, por tanto no consideramos que los resultados sean relevantes.

No observamos diferencias en la satisfacción con el tratamiento. En cuanto a la intensidad de los EI solo percibimos diferencias estadísticamente significativas en las variables de indefensión y somnolencia que fueron menores en pacientes que recibieron varios analgésicos no-opioides. Para estas variables, las diferencias entre las medianas fueron de 2 y 1 punto respectivamente, pero solo el tamaño del efecto en la variable indefensión ( $d=0,42$ ) puede considerarse concluyente.

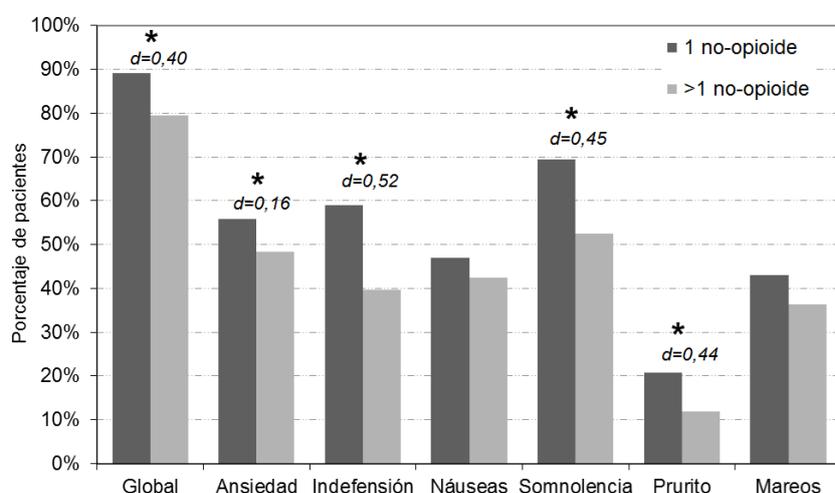
Al analizar la frecuencia de aparición de EI se aprecian diferencias significativas entre la administración única o combinada de analgésicos no-opioides en casi todas las variables (**Figura 62**). Así, los pacientes que recibieron un único analgésico no-opioide presentaron una mayor frecuencia de EI de forma global ( $d=0,40$ ), así como del resto de variables individualmente. Destacamos la frecuencia de aparición de indefensión, la somnolencia y el prurito, significativamente mayores en pacientes con 1 no-opioide y con un tamaño del efecto moderado ( $d>0,40$ ). La ansiedad también es significativamente más frecuente en pacientes con un único no-opioide pero la diferencia presenta un tamaño del efecto pequeño ( $d=0,16$ ).

IV. Resultados

**Tabla 39. Influencia de la administración única o combinada de analgésicos no-opioides sobre las distintas variables**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>1 no-opioide 264 (28,1%)</b>	6,2 ± 3,0 7 (4-9)	36,9 ± 32,1 30 (10-60)	5,6 ± 3,4 6 (3-9)	62,1 ± 29,2 70 (50-90)	3,7 ± 3,4 3 (0-7)	7,9 ± 2,3 9 (7-10)
<b>&gt;1 no-opioide 675 (71,9%)</b>	5,9 ± 2,8 6 (4-8)	30,8 ± 28,5 20 (10-50)	4,4 ± 3,2 4 (2-7)	69,1 ± 26,0 70 (50-90)	3,1 ± 3,3 2 (0-6)	8,2 ± 2,2 9 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,058	0,022	<0,001	0,002	0,050	0,862
<b>Tamaño del efecto</b>	0,11 (-0,26-0,32)	0,21 (-3,73-2,44)	0,37 (-0,05-0,63)	-0,26 (-3,91-1,91)	0,17 (-0,3-0,47)	-0,10 (-0,38-0,07)
	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>1 no-opioide</b>	4,6 ± 2,8 5 (2-7)	5,9 ± 3,1 6 (3-9)	5,1 ± 3,1 5 (2-8)	5,0 ± 2,7 5 (3-7)	4,0 ± 2,8 4 (1-6)	4,1 ± 2,8 3 (2-6)
<b>&gt;1 no-opioide</b>	4,5 ± 2,6 4 (2-7)	4,7 ± 2,9 4 (2-7)	4,9 ± 3,0 5 (2-7)	4,3 ± 2,6 4 (2-6)	3,5 ± 2,6 2 (1-5)	3,9 ± 2,4 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,974	<0,001	0,681	0,006	0,464	0,954
<b>Tamaño del efecto</b>	0,02 (-0,44-0,30)	0,42 (-0,08-0,77)	0,05 (-0,50-0,40)	0,25 (-0,15-0,53)	0,17 (-0,59-0,75)	0,07 (-0,46-0,37)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).



**Figura 62.** Frecuencia (%) de aparición de los efectos indeseados según la administración de uno o más analgésicos no-opioides.

El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más EI.

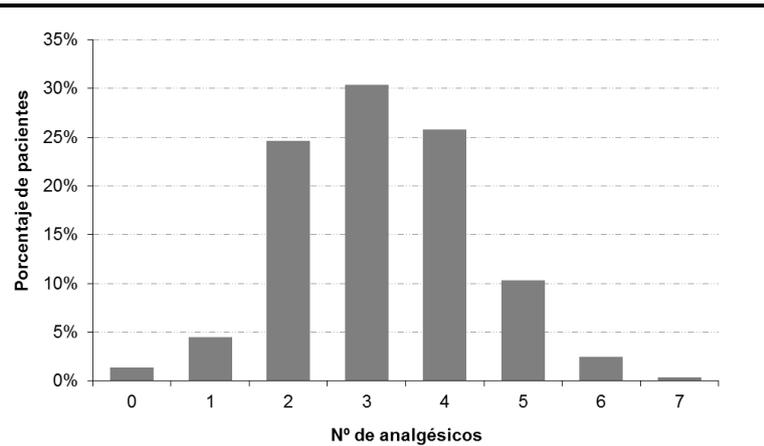
El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la *d* indica el tamaño del efecto.

La administración simultánea de dos o más analgésicos no-opioides, por tanto, no modifica los resultados de dolor, pero disminuye la intensidad de la indefensión, así como la frecuencia de aparición de la somnolencia, el prurito y también la indefensión. Las combinaciones de analgésicos no-opioides disminuyen los EI.

### **2.3.1.3. Combinaciones de analgésicos: Analgesia multimodal**

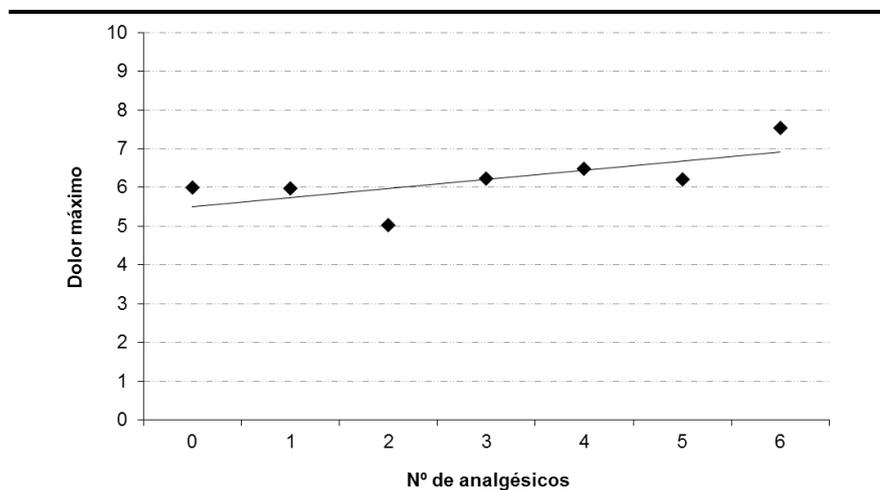
Hasta el momento, hemos analizado la influencia de los principales grupos de analgésicos (opioides y no-opioides) sobre los resultados postoperatorios, mostrando los resultados según su administración única o combinada con otro fármaco del mismo grupo. Nuestro siguiente objetivo fue investigar los posibles beneficios de la *analgesia multimodal* que se basa en la administración de dos o más analgésicos (o procedimientos) con distintos mecanismos de acción. En este apartado analizamos las combinaciones de analgésicos utilizadas en los pacientes de la muestra. Cada paciente recibió de media  $3,3 \pm 1,2$  analgésicos distintos. En la **Figura 63** mostramos la frecuencia de administración de los diferentes analgésicos (combinaciones): se contabilizaron 14 pacientes que no tenían registrado haber recibido ningún analgésico, probablemente debido a un error en el registro de los datos. Del resto de la muestra, 44 pacientes (4,5%) recibieron un solo analgésico y 911 (94%) fueron tratados con más de un analgésico distinto. Puesto que la figura muestra analgésicos diferentes y no familias de analgésicos, no podemos asegurar que el 94% de pacientes recibieron analgesia multimodal, ya que por ejemplo un paciente podría haber recibido tres analgésicos distintos pero todos de la familia de los AINEs.

#### IV. Resultados



**Figura 63.** Frecuencia de administración de analgésicos diferentes (opioides y no-opioides) en las primeras 24 horas del postoperatorio.

Puesto que los pacientes con más dolor podrían haber recibido un mayor número de analgésicos (y viceversa), analizamos si existía correlación entre el número de analgésicos y la intensidad el peor dolor postoperatorio. La **Figura 64** muestra gráficamente la correlación entre la media del peor dolor y el número de analgésicos recibidos. El coeficiente de Spearman, aunque estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ), muestra una correlación muy pequeña ( $r = 0,128$ ), por lo que podemos afirmar que en la muestra analizada no existe correlación entre ambas variables.

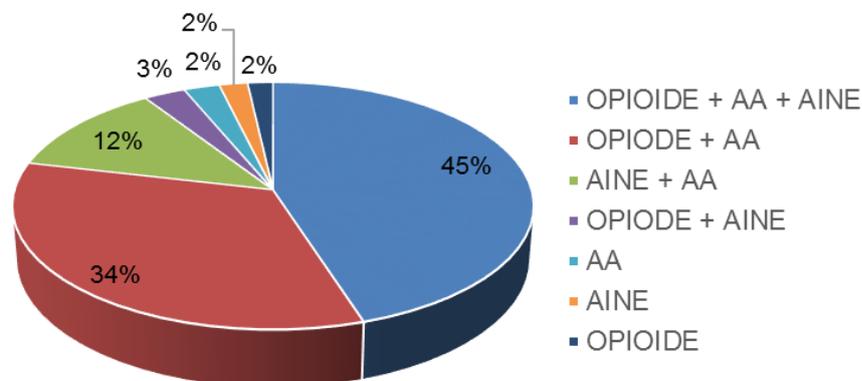


**Figura 64.** Correlación de Spearman entre la intensidad media del Peor Dolor (0-10 NRS) y el número de analgésicos administrados

Investigamos el tipo o familia farmacológica a la que pertenecen los analgésicos utilizados en combinación durante la analgesia multimodal (**Figura 65**). La combinación más habitual fue la administración de opioide+AA+AINE, que fue utilizada en el 45% de los pacientes. La segunda combinación más frecuente fue opioide+AA (34% pacientes),

seguida de AINE+AA (12% pacientes) y opioide+AINE (3%). Las combinaciones de fármacos de la misma familia (AA+AA; AINE+AINE; OPIOIDE+OPIOIDE) fueron cada una de ellas aproximadamente el 2%. La figura muestra las familias de analgésicos utilizados, pero no el número total de analgésicos, ya que en una determinada combinación se pueden administrar varios fármacos de la misma familia; por ejemplo, cuando se administran opioides+AA es posible que el paciente reciba dos opioides más un AA (tres fármacos distintos) o dos opioides más dos AA (cuatro fármacos distintos), etc.

Por tanto, observamos que el 94% de pacientes recibieron dos o más familias de analgésicos es decir analgesia multimodal, y únicamente el 6% recibieron un solo fármaco (monoterapia).



**Figura 65.** Principales combinaciones de analgésicos según la familia o grupo farmacológico al que pertenecen.

AINE = Antiinflamatorio no esteroideo (uno o varios); AA = Analgésico antitérmico (uno o varios); Opiode = analgésico opioide (uno o varios).

La influencia de la analgesia multimodal sobre los resultados postoperatorios se muestra en la **Tabla 40**. De nuevo, el reducido número de pacientes (6,3% de la muestra) que recibieron un solo tipo de analgésico dificulta la comparación entre grupos y la obtención de conclusiones definitivas debido a la baja potencia estadística.

El análisis muestra que los pacientes con analgesia multimodal no mostraron mejores resultados de dolor, satisfacción, ni EI. Tan solo la sensación de ansiedad fue significativamente menor en estos pacientes, con un tamaño del efecto moderado-grande ( $d=0,73$ ), y una diferencia de dos puntos en la mediana. Sin embargo, la intensidad de los mareos aunque no mostró diferencias significativas ( $p=0,218$ ), fue dos puntos menor de mediana en los pacientes con analgesia multimodal, con un tamaño del efecto moderado ( $d=0,50$ ). Esta discrepancia entre significación estadística y tamaño del efecto se debe a que tan solo 22 pacientes indicaron sufrir mareos en el grupo sin analgesia multimodal.

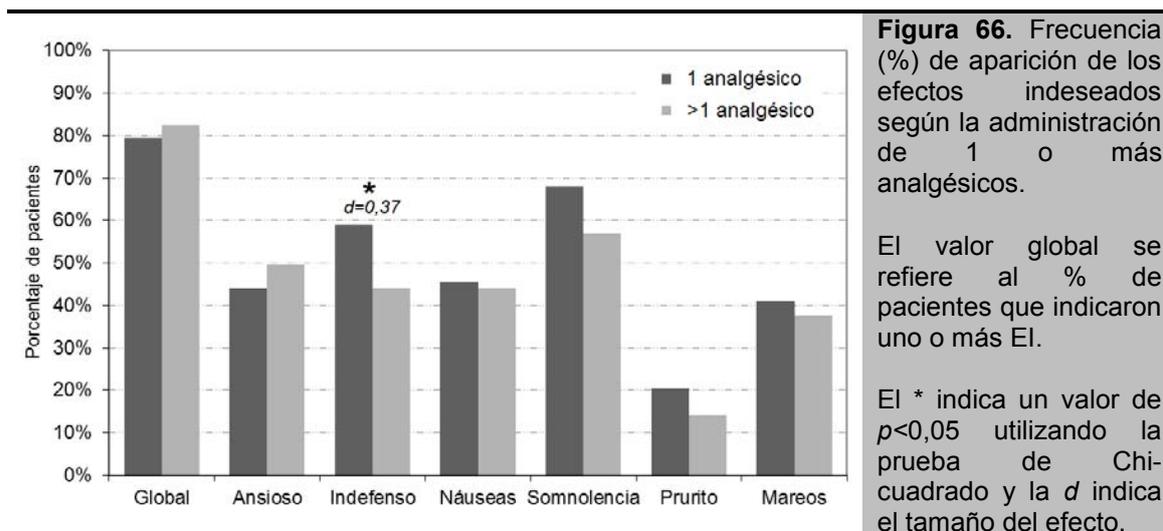
#### IV. Resultados

En cuanto a la frecuencia de aparición de EI no hubo diferencias significativas (**Figura 66**), tan solo los pacientes que recibieron un único tipo de analgésico se sintieron indefensos con más frecuencia, pero con un tamaño del efecto pequeño.

**Tabla 40. Influencia de la administración de analgesia multimodal sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>monoterapia 60 (6,3%)</b>	6,0 ± 3,2 6 (4-9)	37,9 ± 35,6 30 (0-70)	5,4 ± 3,5 5 (2-8)	60,4 ± 31,1 70 (40-90)	4,0 ± 3,9 3 (0-8)	7,8 ± 2,7 9 (6-10)
<b>multimodal 895 (93,7%)</b>	6,0 ± 2,9 7 (4-8)	32,7 ± 29,6 30 (10-50)	4,7 ± 3,3 5 (2-8)	67,0 ± 27,2 70 (50-90)	3,3 ± 3,3 2 (0-6)	8,1 ± 2,2 9 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,718	0,553	0,149	0,179	0,399	0,623
<b>Tamaño del efecto</b>	-0,01 (-1,03-0,18)	0,19 (-10,84-2,18)	0,18 (-0,9-0,4)	-0,38 (-10,63-1,53)	0,23 (-1,11-0,49)	-0,31 (-1,23--0,16)
	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>monoterapia</b>	5,9 ± 3,2 6 (4-10)	5,9 ± 3,6 8 (2-9)	5,5 ± 3,4 4 (2-9)	4,9 ± 2,6 5 (2-7)	4,1 ± 3,1 4 (1-7)	4,7 ± 3,0 5 (2-7)
<b>multimodal</b>	4,5 ± 2,6 4 (2-7)	5,1 ± 3,0 5 (2-8)	4,9 ± 3,0 5 (2-7)	4,5 ± 2,7 4 (2-7)	3,8 ± 2,7 3 (1-6)	3,9 ± 2,6 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,029	0,202	0,447	0,294	0,872	0,218
<b>Tamaño del efecto</b>	0,73 (-0,68-0,97)	0,36 (-1,04-0,66)	0,18 (-1,31-0,48)	0,14 (-0,84-0,37)	0,17 (-1,92-0,64)	0,50 (-0,88-0,77)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).



El análisis de la utilización de analgesia multimodal sobre los resultados postoperatorios muestra que cada paciente recibió de media  $3,3 \pm 1,2$  analgésicos, no existiendo correlación entre el número de analgésicos y la intensidad del peor dolor. El 94% de pacientes recibió analgesia multimodal con opioides + AA  $\pm$  AINE. Los resultados sugieren que la analgesia multimodal proporciona una analgesia similar a la monoterapia, con menos ansiedad y mareo, aunque el reducido número de pacientes con monoterapia (4,5%), impide alcanzar conclusiones definitivas.

### 2.3.2. Utilización de bloqueos nerviosos periféricos

Debido a la gran intensidad de dolor que inducen las intervenciones de PTR, los protocolos de analgesia postoperatoria con frecuencia incluyen la administración sistémica de fármacos (analgesia sistémica, SIS) y además un bloqueo nervioso periférico (BNP) y/o la infiltración de la herida quirúrgica. Los bloqueos pueden aplicarse antes de finalizar la intervención o en la URPA, y se llevan a cabo mediante la administración de anestésicos locales en inyección única (bolo o *single-shot*) o por infusión mediante catéter). La analgesia inducida por los BNP solos, es insuficiente para controlar adecuadamente el dolor agudo postoperatorio (DAP) después de la PTR, es por ello que todos los pacientes que reciben un BNP también recibieron analgesia SIS, según el protocolo habitual de cada hospital. La eficacia analgésica de los BNP después de las intervenciones de PTR ha sido ampliamente investigada (Chan y cols., 2014) mostrando que mejoran la intensidad del dolor en la mayoría de pacientes. Con el fin de confirmar (o no) estos resultados en nuestra muestra, investigamos la eficacia de los BNP en las PTR, evaluando: a) los resultados postoperatorios de dolor satisfacción y EI en pacientes que recibieron un BNP; b) si el tipo de anestesia (AG, IT) modifica la eficacia de los BNP, y c) los requerimientos (consumo) de analgesia sistémica en pacientes que reciben un BNP.

#### IV. Resultados

La **Tabla 41** muestra la influencia de los BNP sobre los resultados postoperatorios. En nuestro estudio 605 pacientes (62,4%) recibieron un BNP. Los resultados muestran que para las variables de dolor, solo el peor dolor y la interferencia con las actividades en la cama mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ); en ambas variables los pacientes con BNP muestran mejores resultados, aunque las diferencias son pequeñas, y se pueden considerar irrelevantes (tamaño del efecto entre  $d=0,07$  y  $0,15$ ). Respecto a la satisfacción con el tratamiento ocurre lo contrario, ya que los pacientes que recibieron sólo analgesia SIS mostraron mayor satisfacción con el tratamiento recibido, aunque tamaño del efecto fue también pequeño ( $d=0,21$ ).

Al analizar la intensidad de los EI observamos que los pacientes con BNP, mostraron resultados significativamente mejores para la indefensión, náuseas, somnolencia y prurito. Sin embargo, tan solo la somnolencia y el prurito presentaron un tamaño del efecto importante ( $d=0,44$  y  $d=0,71$ , respectivamente), mostrando diferencias de dos puntos en las medianas.

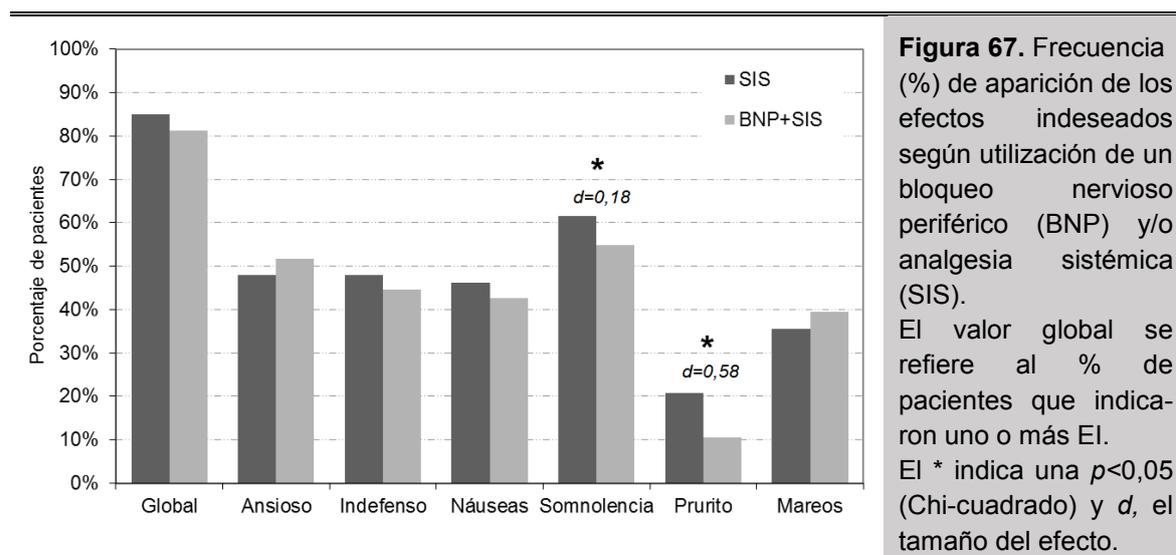
**Tabla 41. Influencia de los bloqueos nerviosos periféricos sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y EI**

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>SIS</b>	6,1 ± 3,2	34,5 ± 33,1	5,1 ± 3,7	66,5 ± 30,7	3,6 ± 3,6	8,4 ± 2,2
<b>364 (37,6%)</b>	7 (4-9)	20 (0-60)	5 (1-8)	70 (50-90)	3 (0-7)	9 (8-10)
<b>BNP+SIS</b>	5,9 ± 2,7	32,2 ± 28,1	4,6 ± 3,1	66,6 ± 25,5	3,2 ± 3,2	7,9 ± 2,3
<b>605 (62,4%)</b>	6 (4-8)	30 (10-50)	4 (2-7)	70 (50-90)	2 (0-6)	8 (7-10)
<b>Valor p</b>	0,028	0,978	0,040	0,262	0,390	<0,001
<b>Tamaño del efecto</b>	0,07	0,08	0,15	0,00	0,12	0,21
	(-0,26-0,29)	(-3,47-2,38)	(-0,24-0,42)	(-3,47-2,18)	(-0,35-0,42)	(-0,02-0,4)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>SIS</b>	4,9 ± 3,0	5,8 ± 3,3	5,7 ± 3,3	5,2 ± 2,7	4,6 ± 2,9	4,1 ± 2,9
	5 (2-7,5)	6 (2-9)	6 (2-9)	5 (3-8)	4 (2-7)	3 (2-6)
<b>BNP+SIS</b>	4,5 ± 2,5	4,9 ± 2,9	4,5 ± 2,8	4,1 ± 2,5	2,8 ± 2,1	3,9 ± 2,4
	4 (2-6)	4,5 (2-7)	4 (2-7)	3 (2-6)	2 (1-4)	3 (2-6)
<b>Valor p</b>	0,352	0,006	0,001	<0,001	<0,001	0,916
<b>Tamaño del efecto</b>	0,14	0,29	0,38	<b>0,44</b>	<b>0,71</b>	0,08
	(-0,31-0,42)	(-0,2-0,64)	(-0,12-0,72)	(0,08-0,71)	(0,04-1,23)	(-0,41-0,39)

Media  $\pm$  desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10).

SIS = solo analgesia por vía sistémica; BNP+SIS = bloqueo nervioso periférico más analgesia sistémica. Valor de  $p$  obtenido mediante la  $U$  de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la  $d$  de Cohen (IC 95%).

La frecuencia de aparición de los EI, fue similar en ambos grupos en cuanto al valor global, aunque los pacientes con BNP indicaron una menor frecuencia de somnolencia y prurito (**Figura 67**).



Los resultados indican por tanto que los pacientes que además de analgesia SIS reciben un BNP, presentan la misma intensidad de dolor que los pacientes con sólo analgesia SIS. Muestran sin embargo una menor intensidad y frecuencia de prurito, así como una disminución en la intensidad de la somnolencia.

Presentamos a continuación la influencia de los BNP sobre los resultados postoperatorios teniendo en cuenta el tipo de anestesia utilizada. En la muestra, se registraron 587 pacientes anestesiados con AG, de los cuales un 73% recibió un BNP. Por otra parte, 382 pacientes fueron anestesiados con IT y entre ellos un 47%, recibió un BNP. La **Tabla 42** muestra la influencia de los BNP según el tipo de anestesia, sobre las variables de dolor y satisfacción. En los pacientes con AG, los BNP mejoraron significativamente los resultados de peor dolor, el porcentaje de tiempo con dolor y la interferencia con las actividades en la cama, aunque solo podemos destacar como relevante el efecto sobre el peor dolor, que mostró un tamaño del efecto moderado ( $d=0,4$ ), con una diferencia en las medianas de dos puntos. En los pacientes con anestesia IT, la aplicación de un BNP no modificó los resultados de dolor a excepción de la interferencia con el sueño, que fue significativamente menor, aunque con un tamaño del efecto pequeño. No se observaron diferencias significativas en la satisfacción con el tratamiento.

IV. Resultados

**Tabla 42. Influencia del tipo de anestesia y los bloqueos nerviosos periféricos sobre la intensidad de las variables de dolor y satisfacción**

		Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
Anestesia general	<b>SIS</b>	7,1 ± 2,6	43,7 ± 32,8	5,7 ± 3,6	60,1 ± 31,2	3,9 ± 3,6	8,1 ± 2,3
	<b>161 (27,4%)</b>	8 (6-9)	40 (20-70)	6 (2-9)	70 (40-85)	3 (0-7)	9 (7-10)
	<b>BNP+SIS</b>	6,1 ± 2,5	36,5 ± 28,3	4,7 ± 3,1	64,2 ± 24,3	3,5 ± 3,1	7,8 ± 2,2
	<b>426 (72,6%)</b>	6 (5-8)	30 (10-50)	4,5 (2-7)	70 (50-80)	3 (0-6)	8 (7-10)
	<b>Valor p</b>	<0,001	0,028	0,001	0,535	0,632	0,318
<b>Tamaño del efecto</b>	<b>0,40</b> (0,0-0,63)	<b>0,25</b> (-4,91-2,97)	<b>0,32</b> (-0,27-0,61)	<b>-0,15</b> (-5,25-2,24)	<b>0,10</b> (-0,56-0,45)	<b>0,16</b> (-0,2-0,38)	
Anestesia intratecal	<b>SIS</b>	5,3 ± 3,4	26,4 ± 31,3	4,6 ± 3,7	72,4 ± 29,1	3,4 ± 3,6	8,6 ± 2,1
	<b>203 (53,1%)</b>	6 (2-8)	10 (0-40)	5 (0-8)	80 (60-100)	2 (0-7)	8 (8-10)
	<b>BNP+SIS</b>	5,4 ± 3,0	20,9 ± 24,2	4,3 ± 3,2	73,8 ± 27,7	2,5 ± 3,4	8,3 ± 2,3
	<b>179 (46,9%)</b>	6 (3-8)	10 (0-30)	4 (2-7)	80 (60-100)	1 (0-4)	9 (8-10)
	<b>Valor p</b>	0,903	0,572	0,591	0,795	0,042	0,588
<b>Tamaño del efecto</b>	<b>-0,03</b> (-0,5-0,42)	<b>0,20</b> (-4,38-3,96)	<b>0,09</b> (-0,44-0,67)	<b>-0,05</b> (-4,61-4,72)	<b>0,27</b> (-0,39-0,86)	<b>0,14</b> (-0,17-0,52)	

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10).  
 SIS = solo analgesia por vía sistémica; BNP+SIS = bloqueo nervioso periférico más analgesia sistémica. Valor de *p* obtenido mediante la *U* de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

En cuanto a la intensidad de los EI (**Tabla 43**), observamos que los pacientes intervenidos bajo AG que recibieron un BNP indicaron una intensidad significativamente menor de indefensión, náuseas, somnolencia y prurito; el tamaño del efecto para todas estas variables fue  $d > 0,40$ . De hecho, la intensidad del prurito presentó un tamaño del efecto grande ( $d = 0,83$ ), con una disminución de tres puntos de mediana; además observamos reducciones de dos puntos en las medianas para la indefensión, náuseas y somnolencia. Consideramos por tanto, que en pacientes intervenidos bajo AG, la aplicación de un BNP disminuye de forma clínicamente relevante la intensidad de la sensación de indefensión, las náuseas, la somnolencia y el prurito. Sin embargo, en los pacientes intervenidos bajo anestesia IT tan solo varió la intensidad de la somnolencia

que fue significativamente menor en los pacientes que recibieron un BNP, pero con un tamaño del efecto pequeño.

<b>Tabla 43. Influencia del tipo de anestesia y los bloqueos nerviosos periféricos sobre la intensidad de los efectos indeseados</b>							
		<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>Anestesia general</b>	<b>SIS</b>	5,1 ± 3,0	6,3 ± 3,1	5,5 ± 3,4	5,8 ± 2,9	4,7 ± 3,0	4,4 ± 3,0
	<b>161</b>						
	<b>(27,4%)</b>	5 (2-8)	7 (4-9)	5 (2-9)	6 (4-8)	5 (1-7)	3 (2-8)
	<b>BNP+SIS</b>	4,4 ± 2,6	5,0 ± 3,0	4,2 ± 2,8	4,2 ± 2,6	2,6 ± 2,1	3,7 ± 2,4
<b>426</b>							
<b>(72,6%)</b>	4 (2-6)	5 (2-7)	3 (2-6)	4 (2-6)	2 (1-4)	3 (2-5)	
<b>Valor p</b>		0,123	0,001	0,012	<0,001	0,002	0,234
<b>Tamaño efecto</b>		0,25	<b>0,44</b>	<b>0,42</b>	<b>0,62</b>	<b>0,83</b>	0,28
		(-0,42-0,58)	(-0,19-0,84)	(-0,37-0,82)	(0,09-0,94)	(-0,07-1,43)	(-0,49-0,62)
<b>Anestesia intratecal</b>	<b>SIS</b>	4,6 ± 3,0	5,1 ± 3,3	5,8 ± 3,2	4,6 ± 2,4	4,5 ± 2,8	3,8 ± 2,7
	<b>203</b>						
	<b>(53,1%)</b>	4 (2-7)	4,5 (2-8)	6 (3-9)	4,5 (3-6)	4 (2-7)	3 (2-6)
	<b>BNP+SIS</b>	4,7 ± 2,2	4,3 ± 2,6	5,4 ± 2,8	3,9 ± 2,3	3,4 ± 2,1	4,5 ± 2,5
<b>179</b>							
<b>(46,9%)</b>	4 (3-6)	4 (3-7)	6 (3-7)	3 (2-5)	2,5 (2-5)	5 (2-7)	
<b>Valor p</b>		0,582	0,467	0,375	0,024	0,257	0,096
<b>Tamaño efecto</b>		-0,01	0,24	0,14	0,33	0,42	-0,27
		(-0,62-0,48)	(-0,52-0,94)	(-0,5-0,82)	(-0,13-0,83)	(-0,58-1,46)	(-0,91-0,4)
Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de los distintos efectos indeseados (NRS 1-10).							
SIS = solo analgesia por vía sistémica, BNP+SIS = bloqueo nervioso periférico más analgesia sistémica. Valor de <i>p</i> obtenido mediante la <i>U</i> de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la <i>d</i> de Cohen (IC 95%).							

Los pacientes intervenidos bajo AG que recibieron un BNP, registraron una frecuencia de aparición global de EI menor que los que no recibieron un bloqueo. Concretamente, la indefensión, las náuseas, la somnolencia y el prurito fueron significativamente menos frecuentes en estos pacientes; en todo los casos, el tamaño del efecto mostró un valor de  $d > 0,4$  **Tabla 44.**) Por otra parte, los pacientes con IT y analgesia SIS mostraron una intensidad y frecuencia de aparición de EI similar a los pacientes que habían recibido IT más un BNP.

IV. Resultados

**Tabla 44. Frecuencia (%) de aparición de efectos indeseados según el tipo de anestesia y la aplicación de un bloqueo nervioso periférico**

	Global	Ansiedad	Indefensión	Náuseas	Somnolencia	Prurito	Mareos
<b>Anestesia general</b>	<b>SIS</b>	88,2%	49,7%	59,0%	43,8%	70,9%	37,5%
	<b>BNP +SIS</b>	85,2%	55,6%	51,1%	44,8%	59,4%	43,4%
<b>Valor p</b>	0,352	0,204	0,091	0,827	0,011	<0,001	0,198
<b>Tamaño efecto</b>	-0,14 (-0,60-0,31)	0,13 (-0,18-0,44)	-0,17 (-0,50-0,13)	0,02 (0,28-0,33)	-0,28 (-0,60-0,04)	<b>-0,60</b> (-0,19--1,03)	0,13 (-0,18-0,44)
<b>Anestesia intratecal</b>	<b>SIS</b>	82,3%	46,6%	38,9%	48,3%	54,3%	34,0%
	<b>BNP +SIS</b>	71,5%	42,6%	29,0%	37,3%	44,1%	30,1%
<b>Valor p</b>	0,012	0,443	0,044	0,032	0,048	0,063	0,421
<b>Tamaño efecto</b>	-0,34 (-0,72-0,03)	-0,09 (-0,40-0,22)	-0,25 (-0,75-0,08)	-0,25 (-0,60-0,06)	0,23 (-0,08-0,53)	-0,33 (-0,81-0,15)	-0,10 (-0,43-0,23)

El valor global se refiere al % de pacientes que indicaron uno o más EI.

AG = anestesia general, IT = anestesia intratecal, SIS = solo analgesia por vía sistémica, BNP+SIS = bloqueo nervioso periférico más analgesia sistémica.

Valor de *p* obtenido mediante la prueba de Chi-cuadrado y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

Así, en pacientes intervenidos bajo AG, los BNP mejoraron los resultados de peor dolor, ( $d=0,4$ ), disminuyendo de forma relevante la intensidad y la frecuencia de EI, en especial el prurito ( $d>0,4$ ). En pacientes con IT la aplicación de un BNP, no modifica los resultados de dolor, satisfacción ni los EI, demostrando que los bloqueos carecen de efecto en estos pacientes.

Con el fin de investigar si los BNP reducían los requerimientos de analgésicos (ahorro de analgésicos), analizamos la influencia de los BNP sobre el consumo de analgesia sistémica (SIS). Para ello, evaluamos el tipo de analgésicos administrados (opioides y no-opioides), así como el número y las dosis medias administradas en 24 horas. En primer lugar, comparamos el consumo de opioides en pacientes que recibieron un BNP más analgesia sistémica, con los pacientes que sólo recibieron analgesia sistémica. Para facilitar la comparación, las dosis de los opioides utilizados fueron convertidas a dosis equivalentes de morfina endovenosa (DEM) (ver Apartado 4 de III.Pacientes y Métodos).

Los resultados muestran (**Tabla 45**) que los opioides más frecuentemente utilizados en los pacientes que recibieron BNP+SIS fueron: morfina (51,6%), tramadol (25,1%), piritramida (23,5%), tilidina (12,7%) y oxicodona (9,4%). En cambio, los pacientes que recibieron únicamente analgesia SIS recibieron: morfina (61,3%), oxicodona (32,7%), tramadol (20,1%), piritramida (6%) y tilidina (2,5%). Observamos que la frecuencia de administración de oxicodona fue significativamente mayor ( $p<0,001$ ) en los pacientes con solo analgesia SIS. Mientras que los pacientes con BNP+SIS reciben más frecuentemente piritramida y tilidina ( $p<0,001$ ). Es probable que estas diferencias estén en relación a los protocolos analgésicos utilizados en los diferentes Hospitales que han participado en el estudio.

Debido a que no conocemos todas las dosis de los analgésicos, presentamos los resultados como “número de pacientes que han recibido el fármaco” y “número de dosis conocidas de ese fármaco”. En cuanto a las dosis de cada opioide (DEM) no se aprecian diferencias significativas entre grupos. Únicamente observamos un consumo significativamente mayor ( $p=0,005$ ) de morfina (aproximadamente 3 mg/día) en pacientes que recibieron un BNP, aunque el tamaño del efecto es muy pequeño ( $d=-0,15$ ), por lo que la diferencia puede considerarse insignificante. Al comparar el total de las DEM medias administradas durante las primeras 24 horas del postoperatorio, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron o no un BNP. Por tanto, nuestros resultados muestran que la utilización de un BNP en pacientes intervenidos de PTR no conlleva o induce un ahorro significativo de opioides.

IV. Resultados

**Tabla 45. Frecuencia y dosis media de los principales analgésicos opioides, según la modalidad analgésica**

	Pacientes con BNP+SIS (N=605)				Pacientes con SIS (N=364)				valor p <sup>3</sup>
	N (%) <sup>1</sup>	n	Dosis media ± DE (mg/día)	DEM ± DE (mg/día)	N (%) <sup>2</sup>	n	Dosis media ± DE (mg/día)	DEM ± DE (mg/día)	
<b>Morfina iv</b>	312 (51,6%)	272	18,3 ± 19,7	18,3 ± 19,7	223 (61,3%)	201	15,4 ± 19,9	15,4 ± 19,9	0,005
<b>Tramadol iv</b>	152 (25,1%)	146	178,5 ± 102	17,8 ± 9,4	73 (20,1%)	68	183,9 ± 107,3	18,4 ± 11,5	0,873
<b>Oxycodona po</b>	57 (9,4%)	53	17,0 ± 10,3	8,5 ± 5,1	119 (32,7%)	118	19,2 ± 10,0	9,6 ± 5,0	0,086
<b>Piritramida iv</b>	142 (23,5%)	139	21,9 ± 12,1	15,7 ± 8,6	22 (6,0%)	21	20,2 ± 10,6	14,4 ± 7,5	0,601
<b>Tilidina po</b>	77 (12,7%)	77	81,1 ± 43,6	16,2 ± 8,7	9 (2,5%)	8	81,3 ± 37,2	16,3 ± 7,4	0,848
<b>DEM media</b>				15,3 ± 11,3				14,8 ± 10,3	0,056

Frecuencia y dosis media de los principales analgésicos opioides según la utilización (o no) de un bloqueo nervioso periférico (BNP)  
 N = pacientes que han recibido el fármaco, n = número de dosis conocidas, BNP+SIS = bloqueo nervioso periférico más analgesia sistémica, SIS = solo analgesia por vía sistémica, DEM = Dosis equivalente de morfina endovenosa, DE = desviación estándar; iv = endovenosa, po= oral.  
<sup>1</sup> % respecto a pacientes con BNP+SIS; <sup>2</sup> % respecto a pacientes con SIS; <sup>3</sup>Comparación de las dosis medias expresadas como equivalentes de morfina, utilizando la prueba U de Mann-Whitney. Los porcentajes suman más de 100% porque las categorías no son mutuamente excluyentes.

Analizamos a continuación el número y dosis de los analgésicos no-opioides administrados a pacientes que recibieron (o no) un BNP (**Tabla 46**). En este análisis no fue posible aplicar el concepto de *dosis equivalente*, ya que, como se ha comentado anteriormente se trata de familias de analgésicos diferentes (AINEs o AAs). Analizamos únicamente los cinco analgésicos más utilizados en la muestra, que fueron: paracetamol > ketoprofeno > metamizol > diclofenaco > ketamina. Como hemos mostrado anteriormente, estos fármacos se administran solos o combinados entre sí.

**Tabla 46. Frecuencia y dosis media de los principales analgésicos no-opioides administrados a pacientes que recibieron un bloqueo nervioso periférico**

	Pacientes con BNP+SIS			Pacientes con SIS			<i>p</i> -valor <sup>3</sup>
	N (%) <sup>1</sup>	Dosis media ± DE		N (%) <sup>2</sup>	Dosis media ± DE		
		N	mg/día		n	mg/día	
<b>Paracetamol</b>	439 (72,6%)	439	3315,1±1335,1	294 (80,8%)	293	3166,6±1276,6	0,197
<b>Ketoprofeno</b>	198 (32,7%)	196	233,0±96,8	98 (26,9%)	97	231,6±76,6	0,968
<b>Metamizol</b>	233 (38,5%)	214	3229,0±1575,2	62 (17,0%)	56	2734,8±1939,7	0,006
<b>Diclofenaco</b>	138 (22,8%)	133	131,9±59,7	32 (8,8%)	31	128,2±74,1	0,367
<b>Ketamina</b>	111 (18,3%)	79	25,3±15,5	16 (4,4%)	8	21,8±7,5	0,969

N=pacientes que han recibido el fármaco; n=número dosis conocidas; BNP+SIS=bloqueo nervioso periférico y analgesia sistémica; SIS= analgesia por vía sistémica; DE=desviación estándar.

<sup>1</sup> % respecto a pacientes con BNP+SIS; <sup>2</sup> % respecto a pacientes con SIS; <sup>3</sup> Comparación de las dosis medias (mg/día) entre grupos utilizando la prueba U de Mann-Whitney.

Los porcentajes suman más del 100% porque las categorías no son mutuamente excluyentes.

En ambos grupos, el porcentaje de pacientes que recibieron paracetamol (72 vs. 80%) y ketoprofeno (33 vs. 27%) fue muy similar. Sin embargo, los pacientes con BNP+SIS recibieron más frecuentemente metamizol, diclofenaco y ketamina ( $p<0,05$ ), en todos ellos el tamaño del efecto fue moderado o grande (metamizol  $d=0,62$ , diclofenaco  $d=0,62$  y ketamina  $d=0,88$ ).

Las dosis medias administradas de analgésicos no-opioides fueron muy similares en ambos grupos, exceptuando el metamizol. Los pacientes del grupo BNP+SIS recibieron una dosis media de metamizol significativamente mayor ( $p=0,006$ ) que los pacientes que recibieron analgesia SIS (aproximadamente 500 mg más), aunque esta diferencia presentó un tamaño del efecto pequeño  $d=0,30$ .

## IV. Resultados

Estos resultados muestran que los pacientes que recibieron un BNP como parte del protocolo analgésico, recibieron paracetamol y ketoprofeno de forma similar que los pacientes sin bloqueos (frecuencia y dosis). Un mayor porcentaje de pacientes con BNP+SIS recibió metamizol, diclofenaco y ketamina, siendo la dosis media de metamizol superior. Por tanto, en nuestros pacientes la aplicación de un BNP no va asociada a la disminución del consumo de analgésicos no-opioides

El resumen del análisis de la influencia de los BNP sobre los resultados postoperatorios muestra que el 62% de pacientes de la muestra recibió un BNP. En nuestros pacientes los BNP no mejoran el dolor ni la satisfacción, aunque disminuyen la somnolencia y el prurito. Los BNP mejoran el peor dolor y la frecuencia e intensidad de los EI en pacientes que han recibido AG, pero no en aquellos intervenidos bajo anestesia IT. En general los BNP no inducen un ahorro de analgésicos.

Los resultados muestran que globalmente, los pacientes que además de analgesia SIS reciben un BNP, presentan la misma intensidad de dolor que los pacientes con sólo analgesia SIS. Muestran sin embargo una menor intensidad y frecuencia de prurito, así como una disminución en la intensidad de la somnolencia.

### 2.3.3. Infiltración de la herida

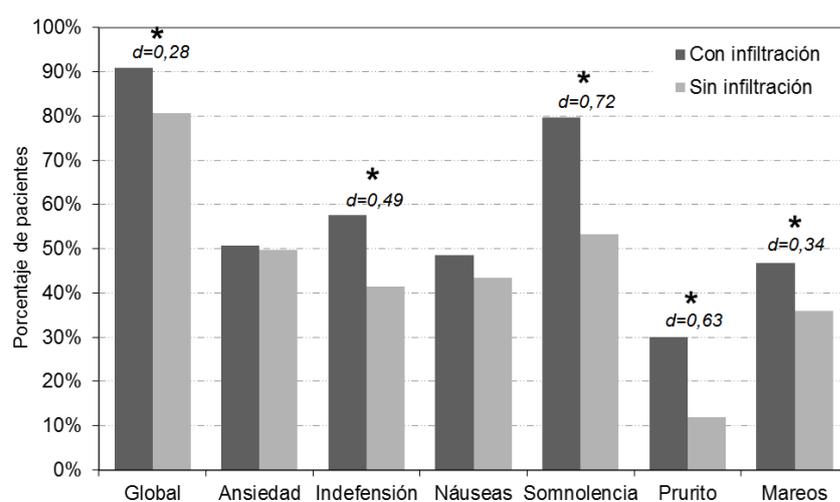
La infiltración de la herida con anestésicos locales en las intervenciones de PTR está recomendada por las guías internacionales debido a su supuesto efecto analgésico (Andersen y Kehlet, 2014; Fischer y cols., 2008). En nuestra muestra, únicamente 142 pacientes (16%) recibieron este tipo de técnica analgésica (**Tabla 47**). Al analizar la influencia de la infiltración de la herida sobre la intensidad de las distintas variables del postoperatorio, no observamos diferencias significativas en cuanto a las variables de dolor (tamaño del efecto muy pequeño), aunque los pacientes con infiltración indicaron una mayor satisfacción con el tratamiento ( $p=0,002$ ), pero el tamaño del efecto también fue muy pequeño, por lo que se considera irrelevante.

Para los EI, los pacientes con infiltración de la herida indicaron más somnolencia y menos ansiedad, quizás en relación al efecto sistémico del anestésico local; para ambas variables el tamaño del efecto fue pequeño ( $d=-0,38$  y  $0,37$ , respectivamente). Globalmente, un mayor número de pacientes con infiltración presentaron EI. Además, la frecuencia de aparición de indefensión, somnolencia, prurito y mareos fue significativamente mayor (**Figura 68**). Destacamos el tamaño del efecto en indefensión ( $d=0,49$ , 15% de diferencia entre grupos), somnolencia ( $d=0,72$ , 28% de diferencia) y

prurito ( $d=0,72$ , 19% de diferencia), por lo que las diferencias se pueden considerarse relevantes.

<b>Tabla 47. Influencia de la infiltración de la herida sobre la intensidad de las variables de dolor, satisfacción y efectos indeseados</b>						
	<b>Peor dolor</b>	<b>% tiempo con dolor</b>	<b>Interferencia activ. cama</b>	<b>% de alivio</b>	<b>Interferencia con sueño</b>	<b>Satisfacción tratamiento</b>
<b>No</b> <b>747 (84%)</b>	6,0 ± 2,8 6 (4-8)	32,7 ± 29,7 30 (10-50)	4,8 ± 3,3 5 (2-8)	67,6 ± 26,5 70 (50-90)	3,2 ± 3,4 2 (0-6)	8,0 ± 2,3 9 (7-10)
<b>Sí</b> <b>142 (16%)</b>	5,6 ± 3,3 7 (3-8)	32,2 ± 32,6 20 (0-60)	4,8 ± 3,5 4 (1-8)	67,7 ± 29,9 80 (50-90)	3,5 ± 3,3 3 (0-7)	8,6 ± 1,9 9 (8-10)
<b>Valor p</b>	0,372	0,442	0,912	0,493	0,323	0,002
<b>Tamaño del efecto</b>	0,14 (-0,06-0,68)	0,02 (-2,2-5,43)	0,01 (-0,25-0,59)	0,00 (-2,09-5,03)	-0,10 (-0,39-0,56)	-0,26 (-0,43-0,06)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>No</b>	4,8 ± 2,6 5 (2-7)	5,1 ± 3,0 5 (3-8)	5,1 ± 3,1 5 (2-8)	4,4 ± 2,6 4 (2-6)	4,0 ± 2,7 4 (2-6)	4,0 ± 2,5 3 (2-6)
<b>Sí</b>	3,8 ± 2,8 3 (1-6)	5,3 ± 3,4 5 (2-8)	4,5 ± 2,9 4 (2-6)	5,4 ± 2,6 5 (4-8)	3,7 ± 2,9 3 (1-6)	3,7 ± 3,0 2 (1-6)
<b>Valor p</b>	0,001	0,712	0,151	<0,001	0,372	0,063
<b>Tamaño del efecto</b>	0,37 (0,10-1,03)	-0,08 (-0,41-0,67)	0,20 (-0,14-0,88)	-0,38 (-0,64-0,10)	0,12 (-0,44-1,00)	0,14 (-0,16-0,85)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de  $p$  obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la  $d$  de Cohen (IC 95%).



**Figura 68.** Frecuencia (%) de aparición de los efectos indeseados según la infiltración de la herida quirúrgica.

El valor global se refiere al % de pacientes que registraron uno o más EI.

El \* indica un valor de  $p < 0,05$  utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la  $d$  indica el tamaño del efecto.

## IV. Resultados

La infiltración de la herida quirúrgica, por tanto, no mejora el dolor y aumenta la frecuencia de aparición de indefensión, somnolencia y prurito.

### 3. Factores asociados a una intensidad de peor dolor moderado-intenso

Hasta el momento, hemos analizado la influencia de diferentes factores pre-, intra- y postoperatorios sobre los resultados de dolor, satisfacción y EI. Sin embargo, uno de los objetivos principales del presente proyecto ha sido investigar los factores asociados al dolor postoperatorio (factores de riesgo) en las intervenciones de PTR. En el presente apartado examinaremos los factores asociados a que un paciente pueda sufrir un dolor moderado o intenso ( $\geq 4$  puntos NRS 0-10) después de la cirugía de PTR. El análisis se ha llevado a cabo sobre la base de la variable peor dolor puesto que muestra directamente la intensidad del dolor que sufre el paciente y además correlaciona con las demás variables de dolor del cuestionario (**Tabla 4**). En el estudio se seleccionó un valor de 4 puntos en la escala NRS (0-10) a partir del cual consideramos que el dolor es moderado-intenso (ver Apartado 4 de III. Pacientes y Métodos).

#### 3.1. Características de los pacientes y fármacos utilizados

En la muestra total de pacientes la intensidad del peor dolor fue de  $6,0 \pm 2,9$  puntos de media (7 de mediana), claramente por encima del valor de 4 puntos seleccionado para llevar a cabo el presente análisis (**Tabla 7**). Un total 697 pacientes (72%) presentaron un peor dolor superior a 4, mientras que el resto de (272 pacientes, 28%) registraron valores inferiores. La **Figura 37** muestra la distribución de los pacientes según el peor dolor postoperatorio registrado en el cuestionario.

Evaluamos a continuación los resultados de dolor, satisfacción y EI en pacientes que presentaron un peor dolor  $\geq 4$  puntos. Puesto que existe correlación entre las variables de dolor, pensamos que el resto de variables de dolor deberían mostrar también peores resultados, mientras que las variables de EI podrían no estar afectadas. La **Tabla 48** muestra las diferencias en los resultados postoperatorios entre los pacientes que presentan dolor leve ( $< 4$  puntos) y aquellos con dolor moderado-intenso ( $\geq 4$  puntos). Los resultados del análisis muestran, que todas las variables de dolor fueron significativamente peores en este último grupo, apoyando la correlación que se muestra en la **Tabla 9**. Además el tamaño del efecto fue moderado o grande para todas las variables ( $d =$  entre -0,50 y 1,24), lo que confirma la existencia de diferencias importantes entre los grupos. Las diferencias entre medianas fueron para todas las variables de dolor

superiores a 1 punto o al 10% del efecto. Observamos que los pacientes con dolor  $\geq 4$  puntos indicaron que (de mediana) estuvieron un 40% del tiempo con dolor intenso, además la interferencia con las actividades en la cama y con el sueño fue cuatro puntos más grande en estos pacientes. Por otra parte, el porcentaje de alivio del dolor en los pacientes con dolor moderado-intenso fue del 70%, eso significa un 20% menos que los pacientes con dolor leve (alivio del 90%). Los pacientes con dolor moderado-intenso también indicaron una menor satisfacción con el tratamiento (2 puntos menos de mediana) con un tamaño del efecto moderado ( $d=0,50$ ).

En cuanto a los EI, se observa que los pacientes con peor dolor  $\geq 4$  puntos, también presentan una mayor intensidad de todos los EI, a excepción de las náuseas y mareo, que no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Al analizar la intensidad de los EI destacamos la importancia del tamaño del efecto para las variables ansiedad ( $d=0,57$ ), indefensión ( $d=0,84$ ), somnolencia ( $d=0,43$ ) y prurito ( $d=0,45$ ), mostrando todas ellas diferencias entre 1,5 y 3 puntos de mediana. Por tanto, estos cuatro EI presentan diferencias que consideramos relevantes.

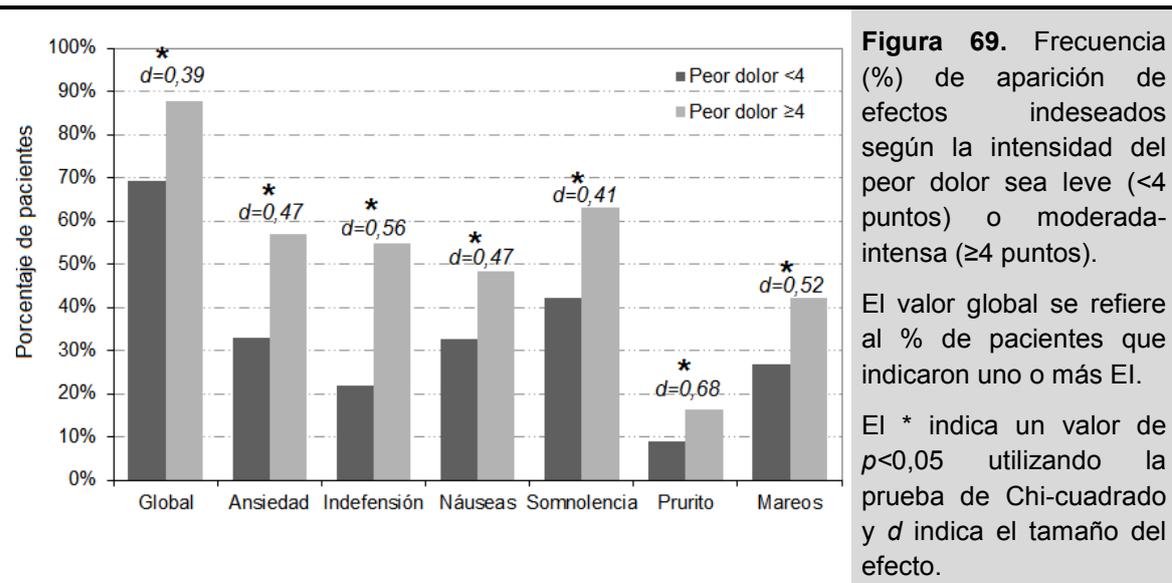
#### IV. Resultados

**Tabla 48.** Variables de dolor, satisfacción y EI según la intensidad del peor dolor sea leve (<4 puntos NRS) o moderada-intensa (≥4 puntos NRS)

	Peor dolor	% tiempo con dolor	Interferencia activ. cama	% de alivio	Interferencia con sueño	Satisfacción tratamiento
<b>Dolor leve</b> <b>272 (28,1%)</b>	2,1 ± 1,5 2 (1-3)	9,8 ± 16,5 0 (0-10)	2,2 ± 2,3 2 (0-3)	79,3 ± 27,1 90 (70-100)	1,0 ± 1,6 0 (0-2)	8,9 ± 2,0 10 (8-10)
<b>Dolor moderado-intenso</b> <b>697 (71,9%)</b>	7,5 ± 1,6 8 (6-9)	42,3 ± 29,2 40 (20-70)	5,8 ± 3,1 6 (3-8)	61,9 ± 26,1 70 (50-80)	4,3 ± 3,4 4 (1-7)	7,8 ± 2,3 8 (7-10)
<b>Valor p</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Tamaño del efecto</b>	<b>3,44</b> (3,32-3,62)	<b>1,24</b> (-1,01 - 3,25)	<b>1,24</b> (1,00-1,53)	<b>-0,66</b> (-2,74-2,81)	<b>1,19</b> (0,77-1,42)	<b>-0,50</b> (-0,67- -0,25)
	<b>Ansiedad</b>	<b>Indefensión</b>	<b>Náuseas</b>	<b>Somnolencia</b>	<b>Prurito</b>	<b>Mareos</b>
<b>Dolor leve</b>	3,4 ± 2,4 3 (2-5)	3,0 ± 2,2 2 (2-3,5)	4,3 ± 2,9 3 (2-6)	3,7 ± 2,1 3,5 (2-5)	2,8 ± 2,6 1,5 (1-3)	3,6 ± 2,5 3 (2-5)
<b>Dolor moderado-intenso</b>	4,9 ± 2,7 5 (3-7)	5,5 ± 3,1 5 (3-8)	5,2 ± 3,1 5 (2-8)	4,8 ± 2,7 5 (2-7)	4,0 ± 2,7 4 (2-6)	4,0 ± 2,6 3 (2-6)
<b>Valor p</b>	<0,001	<0,001	0,019	<0,001	0,016	0,229
<b>Tamaño del efecto</b>	<b>0,57</b> (0,30-1,07)	<b>0,84</b> (0,52-1,41)	<b>0,29</b> (-0,04-0,90)	<b>0,43</b> (0,17-0,81)	<b>0,45</b> (-0,05-1,49)	<b>0,16</b> (-0,14-0,74)

Media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartil) de la intensidad de las variables de dolor y satisfacción (NRS 0-10) y los efectos indeseados (NRS 1-10). Valor de *p* obtenido mediante la U de Mann-Whitney y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%).

Los pacientes con un peor dolor moderado-intenso (≥4 puntos) presentaron también una mayor frecuencia de EI, tanto en el valor global como para cada uno de los EI evaluados (**Figura 69**). El tamaño del efecto fue moderado, superando en todos los casos la diferencia del 10% entre los grupos. Por tanto, podemos afirmar que los pacientes con un peor dolor ≥4 puntos presentan una mayor frecuencia e intensidad de EI, que los pacientes que sufrieron un dolor leve.



Analizamos a continuación las posibles diferencias en las características de los pacientes que conforman los dos grupos (dolor leve y moderado-intenso, **Tabla 49**). Observamos diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo, ya que entre los pacientes con dolor moderado-intenso había más mujeres (64,0%), también había más pacientes con dolor crónico preoperatorio (88,9%) y más pacientes que habían recibido opioides crónicos antes de la intervención (14,4%). No se apreciaron diferencias significativas en el resto de factores. Sin embargo, para las todas las variables estudiadas, el tamaño del efecto fue pequeño, lo que nos impide afirmar de que existen diferencias entre grupos.

#### IV. Resultados

**Tabla 49. Características de los pacientes con una intensidad del peor dolor leve (<4 puntos) o moderada-intensa (≥4 puntos)**

	Intensidad dolor <4 % (n)	Intensidad dolor ≥4 % (n)	Valor <i>p</i>	Tamaño del efecto
<b>Sexo mujer</b>	56,6% (154)	64,0% (446)	0,034	0,20 (0,01-0,38)
<b>Edad ≥65 años</b>	71,1% (192)	66,6% (461)	0,180	
<b>IMC ≥30</b>	50,5% (96)	48,0% (218)	0,561	
<b>Dolor crónico</b>	77,0% (208)	88,9% (615)	<0,001	0,31 (0,18-0,43)
<b>Opioides crónicos</b>	6,3% (16)	14,4% (91)	0,001	0,22 (0,09-0,36)
<b>Comorbilidades</b>	78,9% (210)	79,9% (551)	0,755	
<b>Ansiedad</b>	6,8% (18)	8,1% (56)	0,484	
<b>Duración cirugía &gt;90'</b>	55,6% (40)	66,3% (126)	0,107	

Para cada grupo, se muestra el número (n) y el % de pacientes sobre el total. Pacientes con dolor leve (n=272) y dolor moderado-intenso (n=697). Valor *p* obtenido mediante la prueba de chi-cuadrado y tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%), que se ha calculado cuando existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). IMC = Índice de masa corporal.

También investigamos posibles diferencias en los protocolos analgésicos y anestésicos utilizados en cada grupo de pacientes y los resultados se muestran en la **Tabla 50**. Los resultados muestran que un porcentaje significativamente mayor de pacientes con dolor moderado-intenso recibió anestesia general (65,6% vs. 47,8%), opioides durante la cirugía (84,5% vs. 75%) y opioides como analgesia postoperatoria (87,5% vs. 68,4%). Hubo menos pacientes con dolor moderado-intenso que recibieron una infiltración de la herida (14,4% vs. 19,8%) aunque el valor de *p* está en al límite de lo que consideramos estadísticamente significativo ( $p=0,048$ ).

Los pacientes con dolor moderado-intenso recibieron dosis mayores de morfina (de media aproximadamente 6 mg/día más) y piritramida (aproximadamente 9 mg/día más). Otra diferencia estadísticamente significativa, fue el número medio de analgésicos administrados, que fue mayor en los pacientes con dolor moderado-intenso ( $p < 0,001$ ). Para todas estas variables el tamaño del efecto fue pequeño, por lo que no podemos afirmar que existan diferencias relevantes en el tratamiento analgésico administrado a los pacientes con dolor leve o moderado-intenso. Además no se observaron diferencias significativas en la premedicación ni en la administración de analgésicos no-opioides postoperatorios.

Estos resultados muestran que los pacientes intervenidos de PTR que presentan un peor dolor moderado-intenso (≥4) en el postoperatorio: presentan también una mayor intensidad y frecuencia de aparición de EI; tienen las mismas las características

demográficas (edad, sexo, peso), comorbilidades y dolor/opioides crónicos, que los pacientes con dolor leve; un mayor porcentaje de pacientes recibió AG y reciben un mayor número de analgésicos y dosis mayores de opioides (morfina, piritramida), aunque el tamaño del efecto es pequeño ( $d < 0,40$ ).

**Tabla 50. Tratamientos administrados a pacientes con un peor dolor leve (<4) o moderado-intenso (≥4)**

	Intensidad dolor <4	Intensidad dolor ≥4	Valor <i>p</i>	Tamaño del efecto
<b>Premedicación (si)</b>	89,3% (233)	84,0% (568)	0,097	
<b>Premed BDZ</b>	83,6% (219)	78,4% (532)	0,073	
<b>Premed Opioides</b>	1,9% (5)	4,4% (30)	0,065	
<b>Premed No-opioides</b>	19% (51)	17,3% (119)	0,539	
<b>Anestesia general</b>	47,8% (130)	65,6% (457)	<0,001	0,39 (0,19-0,59)
<b>Opioides intraop.</b>	75% (204)	84,5% (589)	0,001	0,27 (0,11-0,43)
<b>Bloqueos nerviosos</b>	61,8% (168)	62,7% (437)	0,788	
<b>Infiltración herida</b>	19,8% (50)	14,4% (92)	0,048	0,35 (0,00-0,70)
<b>Opioides postop. (si)</b>	68,4% (186)	87,5% (610)	<0,001	0,33 (0,16-0,49)
<b>Morfina mg/día</b>	12,3 ± 13,4	18,4 ± 21,1	0,001	0,31 (0,09-0,53)
<b>Tramadol mg/día</b>	174,0 ± 109,7	182,6 ± 101,3	0,374	
<b>Oxicodona mg/día</b>	18,3 ± 8,2	18,6 ± 10,6	0,756	
<b>Piritramida mg/día</b>	14,1 ± 8,5	22,9 ± 11,9	0,001	0,36 (0,14-0,58)
<b>Tilidina mg/día</b>	75,0 ± 26,2	82,1 ± 45,1	0,867	
<b>No-opioides postop (si)</b>	97,8% (266)	96,6% (673)	0,318	
<b>Paracetamol mg/día</b>	3376,7 ± 1136,8	3201,3 ± 1382,7	0,176	
<b>Ketoprofeno mg/día</b>	225,2 ± 75,2	237,6 ± 99,6	0,337	
<b>Metamizol mg/día</b>	3255,4 ± 1636,8	3100,0 ± 1673,8	0,468	
<b>Diclofenaco mg/día</b>	117,7 ± 49,0	134,7 ± 56,2	0,225	
<b>Ketamina mg/día</b>	22,7 ± 5,8	26,1 ± 18,1	0,667	
<b>Combinaciones</b>				
<b>2 o más analgésicos</b>	93,8% (255)	94,1% (656)	0,828	
<b>Nº de analgésicos</b>	2,9 ± 1,2	3,3 ± 1,2	<0,001	0,29 (0,15-0,43)

Porcentaje (y número) o dosis (mg/día) ± desviación estándar de los analgésicos administrados según la intensidad del peor dolor postoperatorio. Valor de *p* obtenido mediante el chi-cuadrado (frecuencias) o la prueba *U* de Mann-Whitney (dosis). Tamaño del efecto (*d* de Cohen (IC 95%)) calculado solo cuando existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Premed = premedicación, BDZ = benzodiazepinas, intraop = intraoperatorio, postop = postoperatorio.

### 3.2. Análisis de regresión de los factores asociados a un peor dolor moderado-intenso

En este apartado hemos analizado los factores de riesgo asociados a sufrir un peor dolor postoperatorio moderado-intenso ( $\geq 4$  en NRS 0-10) después de una PTR. Para ello se calcularon los *Odds Ratio* (OR) u oportunidad relativa de que uno o varios factores tengan influencia sobre los resultados observados. En el presente trabajo hemos determinado la probabilidad de que el peor dolor sea  $\geq 4$  puntos, en presencia de los distintos factores evaluados en el estudio (edad, sexo, IMC, tipo de anestesia, analgesia, etc.). Se analizaron primero los factores de riesgo individualmente (análisis univariado), obteniendo los OR crudos (ORc) y a continuación, se realizó un análisis multivariado ajustado o regresión logística, para todos los factores de riesgo (OR ajustados, ORa). Los resultados se presentan en la **Tabla 51**.

El análisis univariado muestra que diversos factores por sí solos podrían estar asociados de manera significativa a un dolor postoperatorio moderado-intenso (ORc  $>1$ ). Estos factores fueron: sexo femenino, presencia de dolor crónico preoperatorio, haber recibido opioides crónicos preoperatorios, realizar la cirugía bajo anestesia general, la administración de opioides como anestésicos durante la cirugía, y haber recibido analgésicos opioides en el postoperatorio o en cualquier momento del proceso. Estos resultados se pueden interpretar teniendo en cuenta los valores del ORc, de tal forma que el riesgo de sufrir un peor dolor moderado-intenso es 1,36 veces mayor si el paciente es una mujer, 2,38 veces mayor en los pacientes con dolor crónico o 2,47 veces mayor si el paciente recibió opioides crónicos. Observamos también que dos factores podrían reducir de forma significativa la probabilidad de sufrir dolor postoperatorio moderado-intenso (ORc  $<1$ ); estos son: recibir cualquier tipo de premedicación anestésica (el riesgo se reduce en 0,63) y recibir una infiltración de la herida quirúrgica (el riesgo se reduce en 0,70).

**Tabla 51. Análisis uni- y multivariado de los factores asociados a una intensidad de peor dolor moderada-intensa ( $\geq 4$ )**

	n (%)	Análisis univariado			Análisis multivariado		
		ORc	IC <sub>95%</sub>	Valor p	ORa	IC <sub>95%</sub>	Valor p
<b>Sexo</b>							
Hombres	369 (38,1%)						
Mujeres	600 (61,9%)	1,36	(1,02 - 1,81)	*	1,22	(0,88 - 1,70)	ns
<b>Edad</b>							
<65 años	309 (32,1%)						
$\geq 65$ años	653 (67,9%)	0,81	(0,60 - 1,10)	ns			
<b>IMC</b>							
<30	330 (51,2%)						
$\geq 30$	314 (48,8%)	0,69	(0,44 - 1,09)	ns			
<b>Dolor crónico</b>							
No	139 (14,4%)						
Sí	823 (85,6%)	2,38	(1,65 - 3,45)	***	2,58	(1,71 - 3,89)	***
<b>Opioides crónicos</b>							
No	779 (87,9%)						
Sí	107 (12,1%)	2,47	(1,42 - 4,30)	**	1,88	(1,05 - 3,35)	*
<b>Comorbilidades</b>							
No	195 (20,4%)						
Sí	761 (79,6%)	1,06	(0,75 - 1,50)	ns			
<b>Comorbilidades afectivas</b>							
No	882 (92,3%)						
Sí	74 (7,7%)	1,22	(0,70 - 2,11)	ns			
<b>Premedicación</b>							
No	136 (14,5%)						
Sí	801 (85,5%)	0,63	(0,46 - 0,98)	*	0,78	(0,47 - 1,29)	ns
<b>Tipo de anestesia</b>							
IT	382 (39,4%)						
AG	587 (60,6%)	2,08	(1,57 - 2,77)	***	1,73	(1,24 - 2,42)	**
<b>Opioides intraoperatorios</b>							
NO	176 (18,2%)						
SI	763 (81,8%)	1,82	(1,30 - 2,56)	**	1,22	(0,69 - 2,15)	ns
<b>Bloqueo nervioso</b>							
No	364 (37,6%)						
Sí	605 (62,4%)	1,04	(0,78 - 1,39)	ns			
<b>Infiltración herida</b>							
No	747 (84,0%)						
Sí	142 (16,0%)	0,70	(0,47 - 0,99)	*	0,47	(0,28 - 1,07)	ns
<b>Opioides postoperatorios</b>							
No	173 (17,9%)						
Sí	796 (82,1%)	3,24	(2,31 - 4,56)	***	3,72	(2,21 - 4,84)	***
<b>No-opioides postoperatorios</b>							
No	30 (3,1%)						
Sí	939 (96,9%)	0,63	(0,26 - 1,57)	ns			
<b>Opioides (totales)</b>							
No	34 (3,5%)						
Sí	935 (96,5%)	3,41	(1,71-6,82)	***	1,07	(0,36-3,22)	ns
<b>Combinación de analgésicos</b>							
1 analgésico	58 (6,0%)						
$\geq 2$ analgésicos	911 (94,0%)	1,07	(0,60 - 1,91)	ns			

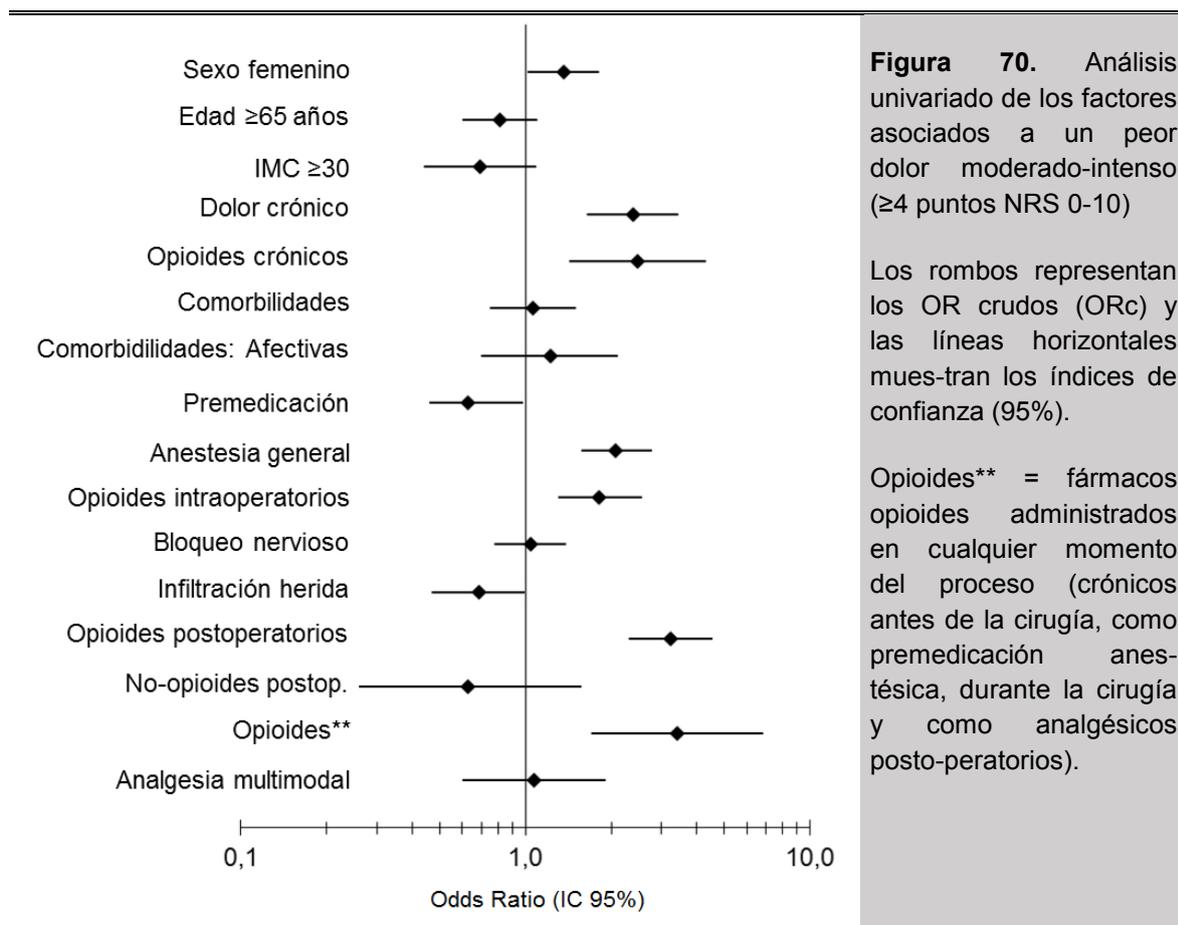
ORc y ORa = *Odds Ratio* crudo y ajustado, respectivamente; ns = no significativo; IMC = índice de masa corporal; IC<sub>95%</sub> = intervalo de confianza 95%; Opioides (totales) = opioides administrados en cualquier momento del proceso (incluyendo opioides crónicos antes de la cirugía).

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

#### IV. Resultados

En el análisis univariado incluimos la presencia o no de comorbilidades y de trastornos afectivos, dado que hemos observado que este factor tiene cierta influencia sobre el peor dolor y así lo confirma también la literatura médica. Se excluyeron sin embargo las comorbilidades cardiovasculares y respiratorias porque no influyeron de manera significativa sobre el peor dolor. La influencia de la premedicación anestésica se analizó primero globalmente (SI/NO) y después para cada una de las familias de fármacos utilizados (BZD, opioides y no-opioides). Puesto que el tipo de fármaco para la premedicación no mostró una influencia estadísticamente significativa, los resultados no han sido incluidos en la tabla, mostrando únicamente el efecto de la administración de premedicación globalmente.

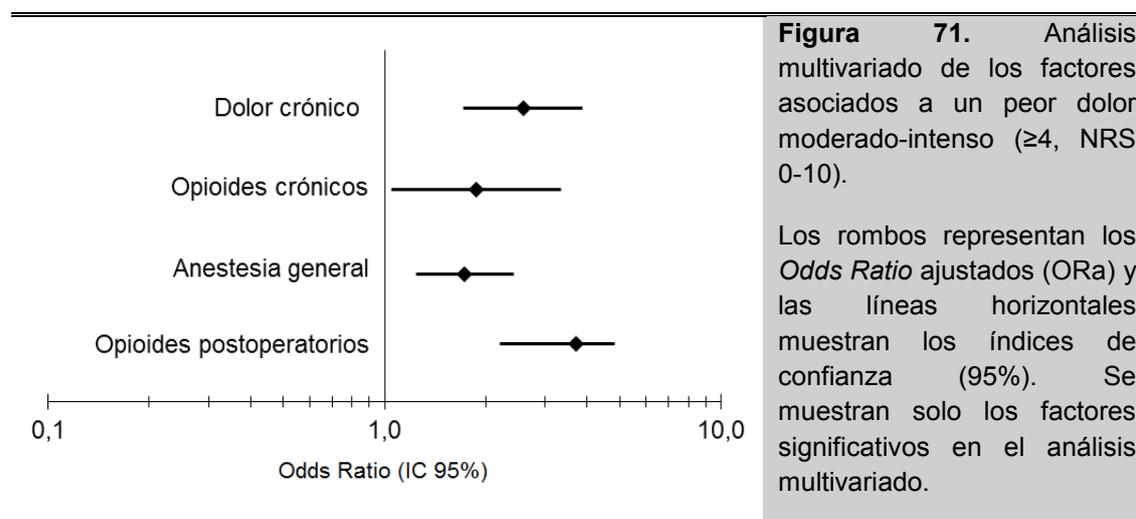
En la **Figura 70** mostramos los ORc obtenidos del análisis univariado. En la gráfica (*forest plot*), se muestran todos los resultados ORc, tanto los significativos como los que no. Los ORc situados a la derecha del eje de ordenadas (valor 1), sin cruzarlo, incrementan el riesgo de sufrir dolor moderado-intenso; mientras que los ORc a la izquierda del eje disminuyen el riesgo



Mediante un análisis multivariado estudiamos seguidamente la influencia de los factores de riesgo cuando actúan simultáneamente (combinación de factores). Para el análisis se incluyeron todos los factores analizados inicialmente exceptuando el IMC, ya que tenía muchas respuestas desconocidas y se pensó que disminuiría la potencia estadística de la prueba. Al combinar el resto de factores tan solo se quedaron fuera del análisis aproximadamente el 10% de pacientes, que eran pacientes con respuestas no-registradas (*missing*) en algunas de las preguntas incluidas en el análisis multivariado.

Como se observa en la **Tabla 51** tan solo observamos cuatro factores de riesgo asociados significativamente al hecho de sufrir un dolor postoperatorio moderado-intenso ( $\geq 4$  puntos). Estos factores fueron en orden de importancia (valor del ORa): recibir opioides postoperatorios, sufrir dolor crónico antes de la intervención, recibir opioides crónicos y la administración de anestesia general para realizar la cirugía. El resto de factores no presentaron significación estadística, aunque mostramos a modo informativo los ORa de aquellos factores que habían sido significativos en el análisis univariado pero no lo fueron en el multivariado (sexo, premedicación, opioides intraoperatorios, infiltración de la herida y opioide totales).

La **Figura 71** muestra los cuatro factores estudiados tuvieron un efecto estadísticamente significativo que en el análisis multivariado los cuatro factores estudiados tuvieron un efecto estadísticamente significativo. Los resultados del análisis multivariado muestran que los pacientes que con más riesgo de sufrir dolor postoperatorio moderado-intenso son aquellos que tenían dolor crónico antes de la cirugía, que recibieron opioides crónicos, que fueron intervenidos con anestesia general y que recibieron analgésicos opioides en el postoperatorio.



#### IV. Resultados

Concluimos por tanto, en las PTR los factores de riesgo para presentar dolor moderado-intenso son: el dolor crónico y los opioides crónicos preoperatorios, realizar la cirugía bajo anestesia general y el uso de opioides en el postoperatorio.

#### 4. Satisfacción del paciente e intensidad del peor dolor

Puesto que la satisfacción del paciente con el tratamiento analgésico recibido es un indicador relevante para establecer la calidad de la asistencia, en este apartado hemos evaluado las variables relacionadas con la misma.

En un primer análisis se estableció la posible correlación entre las variables cuantitativas de peor dolor, participación en la toma de decisiones (sobre la analgesia) y satisfacción con el tratamiento analgésico recibido. En la **Tabla 52** se puede observar que la correlación entre el peor dolor y la participación es muy débil ( $r=-0,127$ ), mientras que con la satisfacción es débil ( $r=-0,327$ ); en ambos casos la correlación fue negativa. La correlación entre la participación y la satisfacción fue también débil ( $r=0,390$ ).

	Peor Dolor	Participación	Satisfacción
Peor Dolor	1 (969)		
Participación	-0,127 ** (849)	1 (849)	
Satisfacción	-0,327 ** (897)	0,390 ** (834)	1 (897)

Correlación de Spearman y entre paréntesis número de pacientes que han respondido las dos preguntas que se quieren relacionar. Las correlaciones bilaterales son significativas al nivel  $p<0,01$  (\*\*).

Se investigó la influencia del dolor sobre las variables de satisfacción en pacientes que presentaron un peor dolor leve (<4 puntos,  $n=272$  pacientes) o moderado-intenso ( $\geq 4$  puntos,  $n=697$ ), y los resultados se muestran en la **Tabla 53**. Hubo más pacientes con dolor moderado-intenso que hubiesen deseado recibir más tratamiento analgésico (27,3%), respecto al 2,6% de pacientes con dolor leve. Esta es una gran diferencia (aproximadamente del 25% entre grupos) con un tamaño del efecto muy grande ( $d=1,65$ ). Además un menor porcentaje de pacientes con dolor moderado-intenso (76,6%) consideraron que habían recibido menos información sobre el tratamiento respecto a los

pacientes con dolor leve (82,7%), con un tamaño del efecto pequeño. También los pacientes con dolor  $\geq 4$  puntos valoraron significativamente peor su participación en la toma de decisiones y la satisfacción global con el tratamiento recibido; en esta última variable observamos un tamaño del efecto de  $d=0,49$ , con una diferencia entre las medianas de dos puntos, por lo que consideramos la diferencia relevante.

**Tabla 53. Variables relacionadas con el tratamiento y la satisfacción, en pacientes con un peor dolor leve (<4 puntos) o moderado-intenso ( $\geq 4$  puntos)**

	Dolor leve	D. moderado-intenso	Valor <i>p</i>	Tamaño del efecto
<b>P8. Más tratamiento (sí)</b>	2,6%	27,3%	<0,001	<b>1,65</b> (0,82-2,48)
<b>P9. Informado (sí)</b>	82,7%	76,6%	0,041	0,20 (0,03-0,37)
<b>P12. Otros tratamientos (sí)</b>	64,8%	64,3%	0,882	
<b>Frío</b>	51,9%	52,0%	0,962	
<b>Distracción</b>	23,0%	26,3%	0,285	
<b>Hablar con amigos</b>	19,7%	18,6%	0,728	
<b>Hablar con profesionales</b>	14,4%	19,4%	0,093	
<b>P10. Participación en decisiones</b>	9 (6-10)	8 (4-10)	<0,001	0,28 (0,11-0,44)
<b>P11. Satisfacción</b>	10 (8-10)	8 (7-10)	<0,001	<b>0,49</b> (-0,33-0,65)

Porcentaje de pacientes sobre el total de cada grupo; dolor leve (n=272), dolor moderado-intenso (n=697), o mediana (rango intercuartil). Valor *p* obtenido mediante la prueba de chi-cuadrado (preguntas con frecuencias) o la prueba *U* de Mann-Whitney (P10 y P11). Tamaño del efecto mediante la *d* de Cohen (IC 95%) calculado cuando existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ).

Evaluamos también la utilización de métodos no farmacológicos para aliviar el dolor; entre ellos se incluyen terapias físicas (calor o frío, masajes, acupuntura) y psicológicas (relajación, distracción, ver la televisión, escuchar música, hablar, etc.). Observamos que el 64% de pacientes utilizó alguna de estas técnicas no farmacológicas, principalmente compresas frías sobre la rodilla intervenida (51,6% de casos). También el 25,2% de pacientes indicó que había utilizado algún método de distracción para desviar la atención del dolor; así un 16,1% optó por comentar el dolor con amigos o familiares, o con el personal sanitario (15,4%). El resto de métodos no farmacológicos indicados en el cuestionario fueron poco habituales. No observamos diferencias en la intensidad del peor dolor postoperatorio en relación con el uso de tratamientos no farmacológicos (no se muestran los resultados).

Nuestros resultados indican que existe una correlación débil entre la intensidad del peor dolor, la participación en la toma de decisiones y la satisfacción. Aun así los pacientes con dolor moderado-intenso están menos satisfechos, y consideran que deberían haber recibido más tratamiento analgésico. La utilización de tratamientos no farmacológicos del dolor, fue similar en todos los pacientes.

### 5. Resumen de los resultados

El presente trabajo investiga los resultados postoperatorios de dolor, satisfacción y otros efectos indeseados, en pacientes intervenidos de prótesis total de rodilla en 11 hospitales Europeos. Los resultados muestran que existen diversos factores que influyen en los resultados postoperatorios después de la cirugía de PTR. Estos factores pueden mejorar o empeorar la intensidad de las variables de dolor y los EI, ya sea en su intensidad o en su frecuencia de aparición (**Tabla 54**). Para determinar la influencia de un determinado factor sobre los resultados, es imprescindible tener en cuenta ambos aspectos (dolor y EI). En este Resumen destacamos los factores que cumplen los criterios establecidos en el presente trabajo para considerar que los resultados son relevantes: significación estadística ( $p < 0,05$ ), tamaño del efecto ( $d > 0,40$ ), 1 punto (o el 10%) de diferencia entre medianas, y grupos lo suficientemente grandes ( $> 10\%$  de la muestra) para asegurar una adecuada potencia estadística.

Cuando se analizan individualmente los factores preoperatorios observamos que las mujeres indicaron más intensidad de somnolencia y mareos, y más frecuencia de aparición de náuseas. En cambio no hubo diferencias en los resultados de dolor según el sexo.

Tanto el dolor crónico como el uso de opioides crónicos son factores preoperatorios que influyen de forma negativa sobre los resultados del postoperatorio. La administración crónica de opioides incrementa la intensidad del peor dolor y la interferencia con el sueño y las actividades en la cama, aumentando además la frecuencia de sensación de indefensión. Los pacientes con dolor crónico también indicaron más frecuentemente sensación de indefensión.

Un factor que mejora los resultados del postoperatorio es la administración de premedicación anestésica, principalmente el uso de benzodiazepinas. La premedicación disminuye el peor dolor, el porcentaje de tiempo con dolor intenso, la interferencia con las actividades en la cama y aumenta el porcentaje de alivio. Además, los EI indefensión, somnolencia y prurito fueron menos frecuentes y menos intensos en los pacientes que recibieron premedicación anestésica. Durante el periodo intraoperatorio el hecho de utilizar anestesia general aumenta el porcentaje de tiempo con dolor intenso después de la cirugía, así como la frecuencia de aparición de la sensación de indefensión. Nuestros resultados muestran que podría ser beneficioso aplicar un bloqueo nervioso periférico a los pacientes con AG ya que disminuye el peor dolor y la intensidad y frecuencia de aparición de indefensión, náuseas, somnolencia y prurito; los BNP no inducen un ahorro

en el consumo de analgésicos. La infiltración de la herida con anestésicos locales no disminuye la intensidad del dolor postoperatorio, sin embargo, su aplicación aumentó la frecuencia de aparición de indefensión, somnolencia y prurito.

Observamos también que la administración postoperatoria de analgésicos opioides está relacionada con un peor dolor más intenso y con un porcentaje más elevado de tiempo con dolor intenso. Además, los pacientes que recibieron opioides indicaron una mayor frecuencia de aparición de EI. El efecto sobre las variables de dolor y EI podría explicarse por el hecho que los pacientes que tienen más dolor reciben más opioides y estos incrementan la frecuencia de aparición de EI.

Al analizar los factores de riesgo para padecer un peor dolor postoperatorio moderado-intenso ( $\geq 4$  puntos en la escala NRS 0-10), observamos que los cuatro factores influyentes fueron, en orden de importancia: el uso de analgésicos opioides en el postoperatorio, la presencia de dolor crónico preoperatorio, el uso de opioide crónicos y realizar la cirugía bajo anestesia general.

Vemos pues que el uso de opioides postoperatorios está vinculado a peores resultados, sobre todo de dolor. Como se ha comentado, es probable que este hallazgo esté en relación al hecho que los pacientes con más dolor solicitan y reciben más opioides. Otra hipótesis plausible sería que los opioides provocaran hiperalgesia, lo que explicaría que los pacientes indicaran una mayor intensidad de dolor en el postoperatorio.

En cuanto al posible interés práctico de los resultados, hemos analizado los principales factores que influyen sobre los resultados postoperatorios con la finalidad de proponer protocolos capaces de mejorar estos resultados. Sin embargo, algunos de los factores evaluados no se pueden modificar (p. ej., edad, sexo), y otros tienen un origen anterior al ingreso hospitalario por lo que requieren protocolos específicos, aplicados durante periodos prolongados de tiempo, para ser modificados (p.ej., obesidad, dolor crónico, uso de opioides crónicos, trastornos afectivos). Sin embargo, algunos tratamientos administrados durante el ingreso hospitalario podrían ser modificados y de esta forma mejorar los resultados del postoperatorio de las PTR. Sobre la base de nuestros resultados proponemos la administración habitual de premedicación anestésica con benzodiacepinas, utilizar anestesia intratecal para la cirugía siempre que sea posible y en caso de se administre AG, aplicar un BNP junto con analgesia sistémica; la infiltración de la herida incrementa los EI, por lo que se podría considerar inadecuada.

#### IV. Resultados

La recomendación más importante y de más difícil aplicación, está relacionada con la disminución del uso de opioides durante todo el proceso. Puesto que la eficacia analgésica de los opioides crónicos es controvertida, proponemos utilizar analgésicos no-opioides y adyuvantes (gabapentinoides, otros) para un mejor control del dolor crónico antes de la cirugía. También sería ventajoso evitar la premedicación con opioides y disminuir las dosis intraoperatorias de estos fármacos utilizando el sufentanilo siempre que sea posible. En el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, sería recomendable disminuir o eliminar el uso de opioides, basando la analgesia en la combinación de analgésicos no-opioides y adyuvantes (gabapentinoides, ketamina, etc.) por vía sistémica, añadiendo analgesia regional periférica (bloqueos y/o infiltración). Es probable que la eliminación de los opioides de los protocolos de analgesia postoperatorio sistémica, pudieran mejorar los resultados. Será preciso ensayar estos protocolos en distintos grupos de pacientes, para poder establecer los posibles beneficios que podrían proporcionar.

<b>Tabla 54. Influencia de los factores independientes sobre los resultados de dolor y EI</b>			
Factores independientes	Variables de dolor (intensidad)	Efectos indeseados (frecuencia)	Efectos indeseados (intensidad)
Mujeres (n=600)	ns	↑ náuseas	↑ somnolencia ↑ mareos
Dolor crónico preoperatorio (n=823)	ns	↑ indefensión	ns
Con opioides crónicos preoperatorios (n=107)	↑ peor dolor ↑ interf. actv. cama ↑ interf. con el sueño	↑ indefensión	ns
Con premedicación anestésica (n=801)	↓ peor dolor ↓ % tiempo ↓ interf. actv. cama ↑ alivio	↓ indefensión ↓ somnolencia ↓ prurito	↓ indefensión ↓ somnolencia ↓ prurito
Con premedicación con Benzodiazepinas (n=751)	ns	↓ indefensión ↓ prurito	↓ prurito
Anestesia general (AG) (n=587)	↑ % tiempo	↑ indefensión	ns
Bloqueo nervioso (BNP) (n=605)	ns	↓ prurito	↓ somnolencia ↓ prurito
AG + BNP (n=426)	↓ peor dolor	Ns	↓ indefensión ↓ náuseas ↓ somnolencia ↓ prurito
Con infiltración de la herida (n=142)	ns	↑ indefensión ↑ somnolencia ↑ prurito	ns
Con opioides postoperatorios (n=796)	↑ peor dolor ↑ % tiempo	↑ global ↑ indefensión ↑ náuseas ↑ somnolencia ↑ prurito ↑ mareos	ns

Factores que influyen sobre los resultados postoperatorios de dolor y EI. La influencia se indica mediante ↑ (indica que aumenta), ↓ (disminuye) o ns si las diferencias no son significativas. Incluimos aquellos factores que afectaron a más del 10% de la población de la muestra

## V. DISCUSIÓN

El presente estudio analiza los resultados postoperatorios de las intervenciones de PTR en 11 hospitales europeos, que registraron sus pacientes en la base de datos Pain-Out. En los países occidentales existe un elevado número de pacientes que requieren una PTR (OECD, 2012), intervención que induce una elevada intensidad del dolor postoperatorio, aún a pesar de los distintos tratamientos utilizados (analgesia multimodal  $\pm$  técnicas regionales). En nuestro estudio hemos investigado los resultados del dolor y otros efectos indeseados, así como la satisfacción del paciente con el tratamiento analgésico recibido después de la cirugía de PTR, con el fin de identificar los factores asociados a los peores resultados postoperatorios, y así proponer posibles protocolos que permitan mejorar la analgesia y disminuir los EI. A continuación discutiremos la metodología utilizada para recoger y registrar los datos de los pacientes, así como los resultados obtenidos a partir del análisis estadístico.

Nuestra investigación se planteó como un estudio observacional. La principal ventaja de este tipo de estudios es que reflejan la práctica clínica diaria más fielmente que los ensayos clínicos controlados, tanto por la heterogeneidad de los sujetos que se incluyen, como por los tratamientos que reciben los pacientes (Silverman, 2009). Teniendo en cuenta la gran variabilidad de tanto de los tratamientos anestésicos/analgésicos utilizados como de los resultados postoperatorios, consideramos que este tipo de estudio era el mejor modo de obtener información extensa y adecuada sobre los factores de riesgo de padecer dolor postoperatorio moderado-intenso, tras una PTR en el entorno clínico habitual en la UE.

Debido a que nuestro hospital (Hospital del Mar de Barcelona) forma parte del consorcio Pain-Out, que estudia los factores que pueden influir en los resultados postoperatorios tras distintos tipos de cirugía, hemos utilizado la metodología y la base de datos de pacientes postquirúrgicos que fueron diseñadas para el proyecto Pain-Out (Zaslansky y cols., 2014a, 2012). La utilización de esta base de datos ha permitido un fácil almacenamiento de la información, así como su recuperación para su posterior análisis. Gracias a los avances en la capacidad de procesamiento y almacenamiento de los ordenadores actuales, las bases de datos de pacientes permiten trabajar con un número prácticamente ilimitado de sujetos. El análisis de los datos registrados en Pain-Out hace posible obtener gran cantidad de información, por ejemplo, conocer el tratamiento analgésico administrado a un determinado paciente, conocer y comparar los resultados postoperatorios de un determinado hospital con otros centros, los resultados de un tipo

de cirugía en toda Europa, o cualquier otra consulta relacionada con el postoperatorio que se pudiera concebir.

Debido a la amplia distribución de los hospitales participantes en el consorcio Pain-Out que incluían centros públicos y privados (desde Rumania hasta Suecia), los resultados obtenidos en nuestro estudio pueden ser aplicados a toda Europa. Por otra parte los resultados del presente estudio muestran que todos los hospitales participantes siguen las pautas de tratamiento analgésico propuestas por las guías internacionales para la cirugía de PTR, concretamente el uso de analgesia multimodal, incluyendo fármacos y técnicas complementarias de analgesia regional tales como bloqueos nerviosos periféricos e infiltración de la herida quirúrgica, ambos utilizando anestésicos locales (Macintyre y cols., 2010; Fischer y cols., 2008).

En la actualidad existen bases de datos similares a Pain-Out que han permitido obtener información relevante relacionada con los tratamientos empleados para aliviar el dolor en pacientes postquirúrgicos. Así por ejemplo, Gerbershagen y cols. (2013) realizaron el mayor estudio de cohortes prospectivo hasta la fecha, evaluando los resultados postoperatorios de 45.257 pacientes de distintos tipos de cirugía, incluidos en la base de datos QUIPS que contiene información de pacientes de Alemania y Austria. Los resultados obtenidos por estos autores fueron en algunos aspectos sorprendentes, mostrando por ejemplo que la intensidad del dolor postoperatorio no está siempre relacionada o es proporcional a la intensidad/extensión de la agresión quirúrgica. Así por ejemplo, los pacientes intervenidos de cirugías muy agresivas y/o traumáticas (amputación por encima de la rodilla, resección pulmonar abierta, gastrectomía total, mastectomía, prostatectomía radical, entre otras), presentaban un dolor postoperatorio de intensidad leve-moderada (intensidad de 4 puntos de mediana en una NRS 0-10). Sin embargo, cirugías consideradas menores (y por tanto menos dolorosas) como la amigdalectomía, la hemorroidectomía, la apendectomía abierta y la colecistectomía abierta, se encontraban entre las 25 cirugías más dolorosas entre los pacientes estudiados. De esta forma, un estudio observacional prospectivo ha permitido conocer que la cirugía invasiva o “mayor” no siempre provoca una mayor intensidad de dolor postoperatorio que la cirugía que se considera “menor”.

Nuestro estudio utiliza una base de datos y una metodología de recogida de información similar a QUIPS, por lo que nuestros resultados también aportan información clínicamente relevante sobre el periodo postoperatorio de la cirugía de PTR. Así, uno de los aspectos más importantes de nuestro estudio es la recogida de datos utilizando la metodología Pain-Out (ver Apartado 3 de III.Pacientes y Métodos). Nuestros datos fueron

## V. Discusión

registrados utilizando el *International Pain Outcomes Questionnaire* (IPOQ) que está formado por dos cuestionarios: uno que completa el propio paciente (PRO, *Patient Reported Outcomes*) y el cuestionario del proceso anestésico-quirúrgico completado por el investigador (Anexos 1 y 2). El IPOQ es un cuestionario genérico que se puede aplicar a pacientes intervenidos de cualquier tipo de cirugía. El cuestionario fue validado (tanto el contenido, como las traducciones) por sus autores para ser utilizado específicamente en la población europea (Rothaug y cols., 2013; Zaslansky y cols., 2012). Durante el proceso de validación que incluyó un estudio piloto, se contrastaron las distintas traducciones del cuestionario y se agregaron o suprimieron algunas preguntas hasta ultimar el cuestionario definitivo, que hemos utilizado en el presente proyecto. Puesto que los cuestionarios pasaron por diversas fases de análisis y fueron debidamente validados por expertos de varios campos (psicología, estadística, anestesiología, cirugía, etc.) y países, se puede considerar el cuestionario IPOQ es adecuado para investigar los resultados postoperatorios después de las PTR en la muestra estudiada, y que los resultados obtenidos son válidos para la población europea. Debido a que los cuestionarios utilizados en el presente trabajo habían sido validados por los expertos de Pain-Out, nuestro proyecto de Tesis no incluyó la tarea de validación de los cuestionarios.

El cuestionario PRO incluye doce preguntas relacionadas con el dolor que sufre el paciente tras la intervención quirúrgica; todas ellas fueron registradas en la base de datos Pain-Out. Sin embargo, para establecer la intensidad y características del dolor que sufre el paciente después de una PTR seleccionamos y analizamos únicamente las cinco preguntas que consideramos tenían mayor relevancia. Específicamente, en nuestro estudio investigamos la intensidad de las variables “peor dolor”, “porcentaje del tiempo con dolor intenso”, “porcentaje de alivio”, “interferencia con las actividades en la cama” e “interferencia con el sueño” para determinar el dolor que sintió el paciente durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Todas ellas son variables que reflejan o están relacionadas con el componente sensorial-discriminativo del dolor. Debemos tener en cuenta que aunque la intensidad del dolor (en nuestro caso el peor dolor) se considera como el factor clínico más relevante de la experiencia nociceptiva (Frampton y Hughes-Webb, 2011), es también importante registrar otras variables para obtener una más completa caracterización de la sensación dolorosa que sufre el paciente (tipo de dolor, localización, duración, interferencia con actividades diarias, etc.) (Epkker, 2013). El cuestionario PRO incluye las preguntas “menor dolor” y “peor dolor”, que proporcionan el rango de intensidad del dolor experimentado por el paciente, ya sea en reposo o en movimiento. Sin embargo, en nuestro estudio, se acordó no utilizar la variable “menor dolor” ya que las respuestas a esta pregunta tenían un valor muy bajo (2 puntos de

mediana), que impedía obtener conclusiones válidas. Así la mayoría de estudios publicados en pacientes intervenidos de PTR que registran la intensidad del dolor, emplean la variable "peor dolor". Como ejemplos podemos citar los trabajos de Pinto y cols. (2013), Judge y cols. (2012) o Liu y cols. (2012) que utilizaron el peor dolor como variable principal en su análisis. Otras razones por las que esta variable no fue analizada en nuestro estudio están en relación a que los pacientes difícilmente recuerdan la intensidad del "menor dolor" padecido y además en la práctica clínica, el tratamiento analgésico se administra para reducir el dolor intenso (peor dolor), por lo que pensamos que esta variable era menos relevante

Otro aspecto que registramos y analizamos fue el porcentaje de tiempo con dolor intenso. Esta variable refleja la duración del dolor, y es muy importante tenerla en cuenta ya que no es lo mismo sufrir dolor intenso durante unos instantes que durante horas. Este último supuesto demostraría que el protocolo analgésico utilizado fue poco eficaz, siendo necesaria analgesia de rescate. Además, un período de tiempo continuo y prolongado con dolor intenso afecta negativamente la recuperación del paciente y podría ser un relevante para el desarrollo de dolor crónico postquirúrgico (Wu y Raja, 2011).

En el análisis de los resultados, utilizamos también la medida del alivio del dolor. Esta pregunta evalúa y cuantifica la percepción del paciente sobre la analgesia obtenida con el tratamiento que le ha sido administrado. Consideramos que esta variable es importante porque mide el grado de alivio del dolor obtenido mediante de todos los tratamientos analgésicos combinados, es decir los fármacos por vía sistémica, las técnicas de analgesia regional (bloqueo, infiltración) y los métodos no farmacológicos complementarios, en el caso que fueran utilizados. También registramos la interferencia del dolor con las actividades físicas (dentro o fuera de la cama, al respirar o toser y para conciliar el sueño/dormir), factores que influyen en la calidad de vida del paciente durante su estancia hospitalaria (Gordon y cols., 2010). La calidad de vida durante la estancia hospitalaria se relaciona con múltiples factores tales como el estado general del paciente, la intensidad del dolor, su grado de recuperación y también el descanso nocturno; factores que deberían tenerse en cuenta durante el periodo postoperatorio para mejorar la recuperación global de paciente (Taylor y cols., 2013). En cuanto a la pregunta sobre la interferencia del dolor con el sueño, observamos una tasa de respuesta relativamente baja (70%), ya que la mayoría de pacientes manifestaron que las interferencias para conciliar el sueño no estaban relacionadas con el dolor sino con otras causas tales como ruido, incomodidad de la cama, insomnio, etc.

## V. Discusión

También en relación al cuestionario PRO, hay dos preguntas relacionadas con el dolor expresadas mediante porcentajes (NRS 0-100%): El porcentaje de tiempo con dolor intenso (pregunta P3), y el porcentaje de alivio (pregunta P7). Aunque a priori pensamos que los pacientes tendrían cierta dificultad para contestarlas, observamos una tasa de respuesta muy alta (94% y 85%, respectivamente), por lo que consideramos que fueron fáciles de responder y por tanto válidas para el análisis estadístico. Las respuestas basadas en porcentajes son en realidad NRS 0-10 como el resto de preguntas, pero los valores 1, 2, 3, etc. fueron sustituidos por porcentajes, 10%, 20%, 30%, etc., facilitando de esta forma la respuesta de los participantes.

Debido al tipo de cirugía estudiada se descartaron algunas preguntas por considerar que carecían de relevancia: el dolor al respirar o toser y dolor al levantarse de la cama. Consideramos que el hecho de respirar/toser tiene escaso efecto sobre el dolor causado por la PTR, y por otra parte, los pacientes intervenidos de PTR por lo general permanecen encamados durante las primeras 24 horas del postoperatorio, que fue evaluado en el presente estudio.

El cuestionario PRO contiene además seis preguntas que evalúan la intensidad (y frecuencia) de efectos indeseados, relacionados tanto con el tratamiento analgésico recibido como con otros aspectos del postoperatorio (Gordon y cols., 2010). Evaluamos la intensidad de la sensación de ansiedad e indefensión, que son aspectos psicológicos relacionados el dolor. Estos elementos fueron incluidos en el PRO para establecer el estado de ánimo de los pacientes y obtener un registro más completo de la experiencia dolorosa (Wells y Ridner, 2008; Keefe y cols., 2001). Así, el estrés, los estados emocionales negativos, el catastrofismo, el miedo al dolor y la angustia, entre otros, son factores emocionales que afectan negativamente la experiencia del dolor y debieran evaluarse, registrarse y prevenirse en lo posible, para mejorar los resultados postoperatorios.

Otros efectos indeseados que fueron registrados y analizados incluyen las náuseas, los mareos, el prurito y la somnolencia, que además de incomodar considerablemente al paciente postoperado, pueden comprometer la administración de analgesia y la calidad de vida. Estos EI con frecuencia están relacionados con la administración de opioides ya sea utilizados como anestésicos durante la cirugía o como analgésicos en el postoperatorio (Apfel y cols., 2013; Du y cols., 2013; Gan, 2006). La evaluación y cuantificación de los EI en el postoperatorio es relativamente difícil y por lo general no está estandarizada. Sin embargo, diversos estudios en pacientes oncológicos han evaluado con éxito la duración, frecuencia e intensidad de náuseas, vómitos, mareos, etc.

mediante escalas NRS (Wood y cols., 2011; Wengritzky y cols., 2010), observando que el registro de la intensidad permite mejorar los perfiles de EI por medio de la modificación de los protocolos de tratamiento (Rajpal y cols., 2010). Así, sobre la base de estos estudios en pacientes oncológicos y debido al escaso número de escalas descritas en la literatura, en el estudio se utilizaron NRS para cuantificar los EI más habituales (Gordon y cols., 2010).

En cuanto a la tasa de respuestas de las preguntas sobre EI, percibimos que algunos pacientes de nuestro hospital no comprendían el significado de la pregunta sobre indefensión. Este concepto proviene del cuestionario en inglés “*helpless*” y aunque la traducción al español es correcta, la intención original era averiguar si el paciente se había sentido incapacitado o impedido, más que una sensación de abandono o de estar frente a un peligro, como podría sugerir la palabra “indefensión”. Aun así, globalmente se alcanzó una tasa de respuesta del 97% para esta pregunta, por lo que fue utilizada en nuestro análisis estadístico. El resto de preguntas sobre EI también obtuvieron una tasa de respuesta muy alta, entre 97 y 99% aproximadamente, hecho que demuestra que es posible utilizar las NRS para este tipo de mediciones, tal y como se confirmó en el proceso de validación del cuestionario PRO.

Como ya hemos comentado (ver apartado 3 de III. Pacientes y Métodos), la intensidad de los EI que registraron los pacientes en una escala NRS de 0-10 puntos, mostró valores muy bajos, aproximadamente 2 puntos de media y 0 puntos de mediana. Este hecho está en relación a que la mayoría de pacientes no habían presentado EI, registrando por tanto una intensidad de 0 puntos. Así, para el análisis de la intensidad de los EI utilizamos únicamente los registros donde aparecía marcado el EI con una intensidad  $\geq 1$  puntos, modificación que ha sido utilizada y validada por otros autores (Delucchi y Bostrom, 2004). A partir de este cálculo, y como dato complementario a la intensidad, pudimos calcular la frecuencia de aparición de los EI. En la mayoría de publicaciones consultadas los EI se reportan como frecuencia de aparición, es decir la prevalencia o incidencia de los mismos (Gan, 2006; Moore y McQuay, 2005). Por tanto en el estudio, presentamos la intensidad y prevalencia de cada uno de los EI y como dato adicional, la frecuencia de aparición de EI como un valor global, que incluye la aparición de cualquier EI (sí/no). Sin embargo, no conseguimos establecer un valor que refleje la intensidad conjunta de todos los EI, ya que se trata de efectos indeseados con características y etiología dispares.

En el análisis de los resultados del “peor dolor” utilizamos en todos los casos la escala NRS 0-10 (y no 1-10) puesto que el 94% de los pacientes indicaron haber sufrido dolor. El pequeño porcentaje de pacientes que registraron no tener dolor alcanzó un 6% de la

## V. Discusión

muestra; pensamos que este resultado se debe a un error en el registro, ya que la experiencia clínica y la literatura científica muestran unánimemente que la PTR es una cirugía muy dolorosa (Grosu y cols., 2014).

Otro aspecto que hemos analizado en nuestro trabajo es la satisfacción del paciente con el tratamiento analgésico recibido. Cuantificar la satisfacción es complejo ya que por lo general los pacientes hacen valoraciones muy positivas, influenciados por la sensación de mejoría de la enfermedad y el hecho de recibir atención médica. Por este motivo el cuestionario el PRO incluye varias preguntas relacionadas con la calidad de la analgesia, la información recibida, la participación en la toma de decisiones y el grado de satisfacción global con el tratamiento (Bourne y cols., 2010). La satisfacción del paciente es un indicador de la calidad en el cuidado médico recibido. Esta afecta a los resultados clínicos, la continuidad con el tratamiento, y las posibles reclamaciones por negligencia médica. La mayoría de expertos indican que es un indicador eficaz para medir el éxito de la atención médica, y por ello consideramos importante registrarla y analizarla (Prakash, 2010; Saultz y Lochner, 2005).

Mediante el cuestionario PRO también pudimos registrar y analizar la presencia e intensidad del dolor crónico que presentaban los pacientes durante los 3 meses previos a la intervención (Rothaug y cols., 2013). Esta variable tiene especial relevancia puesto que se ha identificado como un factor de riesgo para sufrir dolor agudo postoperatorio moderado-intenso (Ip y cols., 2009; Sommer y cols., 2010). Por otra parte, mediante el cuestionario del proceso, pudimos registrar si para tratar el dolor crónico los pacientes había recibido opioides de forma continuada (crónica). La eficacia de la administración de opioides de forma crónica en el tratamiento de dolor crónico no-oncológico es controvertida, y no hay consenso sobre el riesgo/beneficio que conlleva su administración prolongada. Nuestro análisis nos ha permitido investigar la influencia del dolor crónico y su tratamiento con opioides sobre los resultados postoperatorios después de las PTR, hallazgos que discutiremos más adelante.

Aún a pesar del elevado número de preguntas que incluye el cuestionario PRO, en el momento de analizar los resultados pensamos que hubiera sido útil disponer de información adicional sobre algunos aspectos del periodo peri-operatorio de las PTR. Por ejemplo, algunos autores analizan en pacientes intervenidos de PTR el dolor postoperatorio en reposo y movimiento (Rakel y cols., 2012; Trost, 2012; Srikandarajah y Gilron, 2011). En estos estudios, se solicita al paciente que flexione la rodilla o que al menos la mueva e indique la intensidad del dolor en una escala visual o verbal. Este es un aspecto importante en la evaluación del dolor postoperatorio, puesto que el

tratamiento farmacológico para el dolor en reposo y en movimiento puede ser diferente; hubiera sido interesante establecer la intensidad del dolor en ambas condiciones. Por lo general, se considera que la evolución es buena cuando el paciente es capaz de flexionar la articulación sin dolor a las 24-48 horas del postoperatorio. En nuestro análisis la variable peor dolor sirve para reflejar la intensidad más alta sufrida, independientemente si fue en reposo o en relación al movimiento.

Otro dato relevante que no incluye el cuestionario es el estado físico o estado general de salud del paciente según la clasificación de la ASA (*American Society of Anesthesiologists*), que refleja el riesgo anestésico-quirúrgico (escala de I-V). Los anestesiólogos utilizan de forma rutinaria esta escala para indicar el estado físico del paciente y predecir el riesgo quirúrgico-anestésico. Una ASA elevada puede influir en la toma de decisiones sobre el tipo de anestesia/analgesia, el tipo de intervención, y los cuidados postoperatorios. Tampoco se registró el nivel educativo de los pacientes, factor que influye en la manera en que los pacientes perciben y expresan la intensidad del dolor (Rakel y cols., 2012).

La metodología Pain-Out establece que los resultados registrados en el cuestionario PRO se refieren al periodo comprendido desde el momento en que finaliza el acto quirúrgico, hasta las 24 horas después de la cirugía, es decir el primer día del postoperatorio; los pacientes completan el cuestionario una sola vez, aproximadamente 24 horas después de la intervención. Otros autores han validado la medición del peor dolor a las 24 horas, puesto que los pacientes, por lo general, recuerdan fácilmente la intensidad de los picos de dolor (Jensen y cols., 2008). Pensamos que hubiera sido útil repetir la evaluación del dolor a distintos tiempos a lo largo de las primeras 24 horas del postoperatorio (p. ej., inmediatamente después de la cirugía, en la URPA y en el momento del ingreso en la UH). Estas evaluaciones periódicas nos hubieran permitido establecer un perfil de la evolución del dolor durante el primer día, y evaluar con mayor precisión la eficacia de los tratamientos analgésicos administrados. Sin embargo, es posible que los pacientes inmediatamente después de la cirugía y en la URPA estuvieran demasiado sedados para contestar ellos mismos el cuestionario PRO de manera fiable. Además, la recogida repetida de datos es ciertamente molesta para los pacientes, que hubieran podido rechazar seguir participando en el estudio. Por último, el gran número de respuestas acumuladas a lo largo del tiempo para un mismo paciente dificultaría el análisis y la interpretación de los resultados. También hubiese sido interesante registrar periódicamente el dolor durante el ingreso hospitalario (desde la admisión al alta) en un estudio longitudinal, y analizar su evolución. Sin embargo, estos cambios en la recogida

## V. Discusión

de datos supondrían una modificación del objetivo principal del Pain-Out (*evaluación del dolor por el propio paciente a las 24h del postoperatorio*), por lo que formarían parte de un protocolo de recogida de datos distinto.

Una de las principales características y beneficios de la recogida de datos de Pain-Out es que los cuestionarios deben ser completados por el propio paciente, siempre que sea posible. En el caso de que un paciente no pudiera responder al cuestionario por sus propios medios el investigador estaba autorizado a leer las preguntas al paciente y anotar sus respuestas. Para minimizar el posible sesgo que podría introducir el entrevistador, este no formaba parte del equipo sanitario que trataba al paciente; además debía ceñirse a las preguntas del cuestionario (sin modificar en absoluto el contenido) y anotar directamente las respuestas sin interpretarlas ni influir en ellas. Para profundizar en la influencia o sesgo del entrevistador nuestro grupo realizó un estudio piloto comparando la intensidad del dolor registrada por el propio paciente y la intensidad de dolor registrada por el personal de enfermería de la Unidad de Dolor Agudo (García-López y cols., 2011a). En este estudio que realizamos antes de iniciar formalmente el Proyecto Pain-Out, evaluamos cincuenta y dos pacientes de nuestro hospital, y comparamos (en los mismos pacientes), los resultados de la intensidad de dolor registrados verbalmente por el personal de enfermería (mediante una escala verbal numérica, VNRS 0-10) y los registrados por escrito por el propio paciente utilizando los cuestionarios PRO de Pain-Out (escala numérica, NRS 0-10). Observamos que los pacientes indicaron de media una intensidad de dolor aproximadamente dos puntos mayor (tres puntos al comparar las medianas) cuando respondían los cuestionarios PRO por escrito, en comparación con el registro verbal de las Unidad de Dolor Agudo. También la incidencia de EI fue mayor cuando la registraba el propio paciente. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la evaluación del dolor realizada por el propio paciente, en contraposición a la evaluación realizada por personal sanitario, y confirman los resultados obtenidos por otros autores (Holdgate y cols., 2003). Es posible que cuando los pacientes valoran su dolor y registran el resultado ellos mismos anotando las respuestas en un cuestionario, puedan ponderar mejor sus respuestas, evitando la influencia del personal sanitario. Pensamos por tanto que es importante que los pacientes respondan los cuestionarios por sus propios medios, sin influencias externas, para obtener unos datos lo más fiables posibles. Por ello sugerimos que se utilicen siempre que sea posible, escalas numéricas en soporte físico (p. ej. papel o tableta electrónica) para la evaluación del dolor postoperatorio.

En el presente Proyecto de Tesis, al analizar la tasa de pacientes que completaron el cuestionario PRO observamos que tan solo la mitad de pacientes (54%) fueron capaces de responder por sus propios medios. No hemos podido determinar los motivos por los cuales los pacientes no respondieron ellos mismos por escrito. Sin embargo, puesto que en todos los casos se siguieron las directrices de Pain-Out para evitar el sesgo del entrevistador, aceptamos que las respuestas fueron similares cuando los pacientes respondían por sí solos o cuando eran asistidos por los investigadores, considerando el posible sesgo irrelevante (Hammer y cols., 2009).

De los 1.077 pacientes intervenidos de PTR y registrados en la base de datos Pain-Out, detectamos 26 pacientes (2,4% del total) que cumplían los criterios de inclusión/exclusión y aceptaron participar en el estudio, pero en el momento de completar el cuestionario, no quisieron o pudieron responder; por lo que fueron excluidos del análisis estadístico. Desconocemos si estos pacientes fueron los que se encontraban en peores condiciones físicas (mucho dolor, mareos, náuseas, ansiedad, etc.). Este tipo de sesgo, que inducen los sujetos del estudio que no responden (*non-responder bias*), se puede minimizar al incrementar el número de pacientes evaluados (Kim y cols., 2004). Es decir que en una muestra grande como la nuestra este sesgo no interfiere con la obtención de conclusiones válidas. Este sesgo es por lo general más importante en los estudios observacionales con mediciones repetidas a lo largo del tiempo, ya que con el paso del tiempo (meses, años) cada vez son menos los pacientes que quieren/pueden seguir colaborando en el estudio. En nuestro estudio tan solo el 2,4% de pacientes decidieron no responder al cuestionario, por tanto podemos asumir que la cuantía de la información que no se registró fue insignificante.

Tan solo un 10% de los 1.077 pacientes registrados en nuestra base de datos tuvieron que ser excluidos por no cumplir los criterios de inclusión establecidos, incluyendo 43 pacientes (4%) que no contestaron a la pregunta “peor dolor”. Este podría considerarse un porcentaje bueno/aceptable en este tipo de estudios. El porcentaje de pacientes excluidos por no cumplir los criterios de inclusión varía en los diferentes estudios, según los criterios de inclusión/exclusión establecidos. Así en un trabajo reciente realizado en Alemania (proyecto QUIPS; Gerbershagen y cols., 2013), utilizando una metodología similar pero que incluía muchos tipos de cirugía, de los 115.775 pacientes inicialmente registrados, se descartaron 45.257 casos (aproximadamente el 39%). Este porcentaje lo justifican los autores debido a que, además de los factores de inclusión/exclusión específicos de QUIPS, los investigadores descartaron los pacientes con cirugías poco frecuentes, pacientes que no tenían registrado el código de la cirugía, o que éste era

## V. Discusión

incorrecto. También descartaron pacientes que no tenían registrada la edad y 246 casos (0,4%) que no habían respondido a la pregunta principal del estudio (peor dolor). Puesto que en nuestro estudio consideramos el peor dolor como la variable más importante (principal), se decidió excluir del análisis aquellos pacientes que no habían respondido esta pregunta (n=43 casos, 4% del total).

En cuanto al tipo de escalas utilizadas para medir las distintas variables (dolor, EI, satisfacción), utilizamos la NRS tal como hemos comentado antes. Existen diversas escalas para cuantificar la intensidad del dolor, siendo las más utilizadas la EVA, la NRS o la escala verbal categórica (VRS) (Aparatado 5.2. de la Introducción). Es relativamente difícil establecer diferencias relevantes entre ellas. Aunque se ha observado que las escalas verbales proporcionan información rápida y directa, y resultan más fáciles de responder para el paciente que la EVA o NRS; sin embargo, la evaluación estadística de estas escalas verbales categóricas resulta más compleja. Por otra parte, existe una buena correlación entre la intensidad del dolor obtenida mediante la EVA y la NRS, es decir que los pacientes responden de manera muy parecida cuando se utilizan estas dos escalas. Debemos mencionar, sin embargo, que los pacientes de edad avanzada con alteraciones cognitivas, o aquellos que reciben dosis altas de opioides, presentan más dificultades para responder a una EVA (Breivik y cols., 2008).

La escala numérica utilizada en el cuestionario PRO (NRS 0-10) se considera una herramienta óptima para la investigación sobre dolor, y su fiabilidad y validez han sido repetidamente demostradas por distintos autores (Ferreira-Valente y cols., 2011; Hjerstad y cols., 2011; Williamson y Hoggart, 2005). La NRS es una herramienta habitual para registrar la intensidad del dolor en estudios con pacientes intervenidos de PTR. Así en el trabajo de Pinto y cols. (2013) se utilizó una NRS incluida en el cuestionario *Brief Pain Inventory*, para medir la intensidad del dolor postoperatorio en artroplastias de rodilla y de cadera, a las 48 horas y a los 4 meses después de la cirugía. También Bramlett y cols. (2012) evaluaron mediante una NRS, el efecto analgésico de la infiltración de la herida quirúrgica con bupivacaína después de una PTR, registrando la intensidad del dolor en reposo y en movimiento, durante los 5 días posteriores a la intervención. Estos son tan solo dos ejemplos recientes de cómo se pueden utilizar las NRS en estudios de dolor tras las PTR.

El análisis de los datos recogidos en el cuestionario del proceso, cumplimentado por los investigadores, presentó algunas dificultades. Nos encontramos con que parte de la información no estaba debidamente registrada en los cuestionarios, y que algunos datos eran incorrectos. Los aspectos más deficientes estaban relacionados con el registro de

las técnicas anestésicas (tipo de anestesia, fármacos utilizados, dosis, etc.) y las vías y dosis de algunos analgésicos. Estos problemas pueden estar en relación a un registro inadecuado por parte de los investigadores de Pain-Out, o bien a que esta información no estuviera presente en la historia clínica de los pacientes. Ambos problemas son prácticamente inevitables en este tipo de estudios, y sus consecuencias sobre los resultados se mitigan cuando la muestra de pacientes es grande (Graham, 2009; Altman y Bland, 2007). Además, para que los datos incorrectos no influyeran en los resultados finales, antes de llevar a cabo el análisis estadístico se realizó un análisis de calidad de los datos, donde se eliminaron aquellos valores que estaban fuera de toda lógica, ya fuera en las características demográficas de los pacientes (años, peso o altura) o en los datos sobre el tratamiento (p. ej., dosis de fármacos fuera del rango terapéutico).

Pensamos por tanto que el cuestionario IPOQ de Pain-Out es adecuado para el tipo de pacientes y estudio realizado. Al ser un cuestionario genérico era de esperar que algunas preguntas fueran innecesarias para investigar los resultados de las PTR, y también que faltaran otras. A pesar de las dificultades expuestas, en los cuestionarios PRO cumplimentados por los pacientes, obtuvimos de media una tasa de cumplimentación muy alta (>95% respuestas), lo que indica que el cuestionario está bien elaborado y es adecuado para la recogida de datos en pacientes intervenidos de PTR, tal como concluyeron sus creadores durante su validación (Rothaug y cols., 2013; Zaslansky y cols., 2012). Además utilizamos la NRS que es una herramienta validada y ampliamente utilizada en el registro del dolor y otros EI. Por último, podemos señalar varios estudios que utilizaron cuestionarios similares al nuestro y obtuvieron resultados válidos y clínicamente relevantes, ya sea utilizando el cuestionario QUIPS en Alemania (Meissner y cols., 2008) o el APS-POQ-R en EEUU (Botti y cols., 2015). Por todo ello, concluimos que la información registrada mediante los cuestionarios utilizados en el estudio fue adecuada para el análisis estadístico y la obtención de conclusiones clínicamente relevantes.

Desde el punto de vista estadístico queremos destacar que no existe una pauta general para definir cuándo una muestra es lo suficientemente grande para confirmar (o rechazar) un determinado hallazgo. Es bien conocido que cuanto mayor es el tamaño de la muestra mejor representa las características de la población, proporcionando además mayor potencia estadística. Para alcanzar un tamaño de la muestra óptimo hay que tener en cuenta el tamaño de la población de la cual se extrae, el tipo de medición que vamos a realizar y el tipo de prueba estadística. Algunos autores (VanVoorhis y Morgan, 2007) han estimado el tamaño de muestra adecuado para realizar una determinada prueba estadística, por ejemplo, para establecer las diferencias entre grupos utilizando una t de

## V. Discusión

Student o un análisis de varianza (ANOVA), serían necesarios al menos 30 pacientes en total. Para realizar un Chi-cuadrado serían necesarios al menos 20 casos. Para realizar una correlación o regresión se necesitarían aproximadamente unos 50 pacientes y para un análisis factorial (multivariado), se considera adecuada una muestra por encima de 300 casos; la muestra se considera muy buena si incluye 500 pacientes y excelente a partir de los 1000. Por tanto, en nuestro estudio el tamaño de la muestra podría considerarse muy bueno o excelente, en lo que respecta al número de pacientes incluidos.

Puesto que al analizar una muestra grande de pacientes es fácil obtener un nivel de significación estadística elevado ( $p < 0,05$ ), optamos por definir criterios adicionales (arbitrarios) para establecer cuándo nos encontrábamos ante un hecho que podríamos considerar clínicamente relevante. Por ello, además de las comparaciones convencionales utilizando las pruebas de Chi-cuadrado, U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis que nos permiten establecer la significación estadística (valor de  $p$ ), se calculó el tamaño del efecto (coeficiente  $d$  de Cohen), que mide la relevancia de la diferencia entre dos situaciones o factores concretos (Sullivan y Feinn, 2012). Así, para determinar si un factor (por ejemplo sexo, edad, tipo de anestesia, etc.) tenía influencia sobre alguna de las variables estudiadas (peor dolor, % de alivio, náuseas, etc.) consideramos que debían concurrir los siguientes criterios: el número de pacientes incluidos en el análisis debía ser superior al 10% del total de la muestra, el nivel de significación debía mostrar un valor de  $p < 0,05$ , la diferencia entre los grupos evaluados debía ser superior a un punto en la mediana y el tamaño del efecto debía ser moderado o grande ( $d$  de Cohen  $\geq 0,40$ ). Aunque no existe ninguna norma estadística que indique que los grupos debían tener un número de pacientes superior al 10% de la muestra, las comparaciones entre grupos relativamente grandes nos permitieron detectar diferencias aún en presencia de una gran variabilidad interindividual. Además, al limitar el número de pacientes evitamos hacer comparaciones entre grupos cuyas  $n$  fueran muy diferentes, ya que esto puede inducir un sesgo muestral y afectar al resultado final (Devane y cols., 2004). El nivel de significación estadística establecido se puede interpretar como que hay menos del 5% de probabilidad que las diferencias entre grupos sean debidas al azar (Sullivan y Feinn, 2012). Este es un límite utilizado en la mayoría de publicaciones médicas actuales y lo consideramos adecuado para alcanzar conclusiones válidas en el presente trabajo. La diferencia de 1 punto (o el 10%) entre grupos en la intensidad del dolor y los EI (NRS), es un valor arbitrario que ha sido utilizado por diversos autores (Farrar y cols., 2010; Wolfe y Michaud, 2007); estos estudios señalan que la diferencia de intensidad de 1 punto, en una escala 0-10, es suficiente para que sea percibida por los pacientes y por tanto puede

considerarse clínicamente relevante. Por último, la interpretación del tamaño del efecto utilizando la  $d$  de Cohen es también arbitraria, ya que consideramos necesario un valor de  $d \geq 0,40$  para que las diferencias fueran clínicamente relevantes. Este valor indica un tamaño del efecto intermedio (diferencia moderada) y por tanto la diferencia entre grupos puede considerarse relevante y significativa (Sullivan y Feinn, 2012).

En nuestro estudio presentamos los resultados centrados en la variable “peor dolor” porque se trata de un concepto comprensible para el paciente, y que se utiliza extensamente para evaluar la intensidad del dolor y la eficacia del tratamiento analgésico. Sin embargo y puesto que las variables o preguntas de dolor correlacionan aceptablemente entre sí (Tabla 9) cualquiera de ellas hubiera podido ser utilizada como variable principal. Por ejemplo, podríamos haber presentado los resultados del estudio centrados en a pregunta “P3. Frecuencia del dolor intenso”, es decir porcentaje de tiempo en que el paciente presentó dolor intenso durante las primeras 24 horas del postoperatorio. La correlación de Spearman entre el peor dolor y el porcentaje de tiempo con dolor fue de  $r=0,619$ , lo que indica que ambas variables podrían ser prácticamente intercambiables. Sin embargo, el concepto “dolor intenso” no está claramente descrito en el cuestionario y la respuesta depende de la interpretación de cada paciente, que debe decidir si sufrió o no dolor intenso y durante cuánto tiempo. Otra variable relevante es el “porcentaje del alivio del dolor” (pregunta P7), que permitiría comparar el alivio obtenido con un tratamiento u otro. Sin embargo, la correlación entre el peor dolor y el porcentaje de alivio fue débil ( $r=-0,368$ ), por tanto nuestros resultados no permiten relacionar directamente el peor dolor sufrido y el posterior alivio. El peor dolor correlacionó de manera moderada con la interferencia con las actividades en la cama y con el sueño, hecho que sugiere que cuanto más intenso es el peor dolor más interferencia habría con las actividades en la cama y con el sueño.

La correlación entre el peor dolor y los EI fue también débil, no pudiendo establecer si el dolor influye (o no), sobre la intensidad de los EI. Por otra parte, existe una correlación moderada-fuerte entre los EI de tipo psicológico (ansiedad e indefensión) con un valor de  $r= 0,583$ . El resto de EI correlacionaron entre sí de forma débil o moderada, incluyendo la correlación entre náuseas y mareos ( $r=0,419$ ), que con frecuencia aparecen simultáneamente.

Al analizar las características de la muestra del estudio observamos que nuestros pacientes son en su mayor parte mujeres (62%), de edad avanzada ( $68,4 \pm 10,7$  años) y con un IMC alto que puede considerarse obesidad ( $30,1 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup>). Estas características son muy similares a las publicadas en otros estudios en pacientes intervenidos de PTR,

## V. Discusión

independientemente del país de origen. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de la Clínica Mayo de EEUU (Singh y Lewallen, 2012) se registraron 11.294 pacientes intervenidos de PTR entre los años 1993 y 2005. La edad media de la muestra fue  $68 \pm 10$  años, la gran mayoría de pacientes (87%) presentaban obesidad ( $IMC \geq 25$ ) y el 56% eran mujeres. En el estudio de Culliford y cols. (2010) realizado en el Reino Unido se incluyeron 23.843 pacientes intervenidos de PTR de los cuales un 59,1% eran mujeres. La edad media de los pacientes fue 70,9 años para las mujeres y 69,4 para los hombres y el IMC fue 28,5 en mujeres y 27,9 en hombres. Otro estudio (Lyons y cols., 2012) llevado a cabo en Canadá entre los años 1978 y 2009 registró 4.087 pacientes intervenidos de PTR, con una edad media de  $67,7 \pm 9,3$  años, un IMC promedio de  $31,8 \pm 6,6$ , siendo los pacientes mayoritariamente mujeres (60,9%).

También la intensidad media del peor dolor registrada en nuestro estudio (media  $6,0 \pm 2,9$  y mediana 7 puntos NRS 0-10) es similar a la observada por otros investigadores en el mismo tipo de cirugía. Así Pinto y cols., (2013) en un estudio prospectivo de cohortes con 124 participantes, observó un valor medio de  $5,3 \pm 1,8$  puntos (NRS 0-10), ligeramente inferior al observado por nosotros. Asimismo en el artículo de Gerbershagen y cols., (2014) publicado con los datos registrados en QUIPS (similar a Pain-Out), se identificaron 1.247 pacientes intervenidos de PTR bajo anestesia general que indicaron una intensidad media del peor dolor postoperatorio de  $5,6 \pm 2,7$  puntos (NRS 0-10); este valor es muy similar al observado en nuestros pacientes independientemente del tipo de anestesia utilizada (general y espinal). Al comparar la intensidad de dolor únicamente en pacientes intervenidos bajo anestesia general observamos una intensidad media de  $6,4 \pm 2,6$  puntos. Esta diferencia podría estar en relación al origen de la muestra estudiada que en nuestro caso incluye pacientes de 11 hospitales en 9 países, mientras que en QUIPS se registran solamente pacientes de Alemania y Austria, donde probablemente se utilizan protocolos analgésicos más homogéneos. Nuestros pacientes indicaron que pasaron aproximadamente una tercera parte del postoperatorio inmediato (primeras 24 horas) con dolor intenso. Este hecho, junto con la elevada intensidad de dolor muestra que, en la mayoría de casos, el tratamiento analgésico que recibieron fue inadecuado e insuficiente (Grosu y cols., 2014; McCartney y Nelligan, 2014).

Con el fin de investigar las causas que podrían estar en relación con la elevada intensidad del dolor postoperatorio en nuestro estudio, evaluamos cómo influyen una serie de factores sobre los resultados postoperatorios de dolor, EI y satisfacción. Algunos de estos factores han sido identificados previamente en la literatura (Pinto y cols., 2013; Bonnin y cols., 2011) y nos sirven de comparadores. Nuestros resultados muestran que la

influencia de los factores demográficos sobre los resultados postoperatorios para todas las variables estudiadas (dolor, EI, satisfacción) es escasa. Tan solo observamos una pequeña influencia en la variable sexo, puesto que las mujeres registraron peores resultados de dolor, aunque el tamaño del efecto fue pequeño y por tanto no pudo ser considerado clínicamente relevante. Las mujeres también indicaron una mayor intensidad y frecuencia de algunos EI (náuseas, mareos y somnolencia). Los trabajos publicados muestran resultados contradictorios en cuanto al género femenino como factor predictivo para presentar una mayor intensidad de dolor postoperatorio. Así, al evaluar el postoperatorio de cirugía general (no-ortopédica), algunos autores muestran que el sexo no influye sobre el dolor postoperatorio (Mamie y cols., 2004; Caumo y cols., 2002), mientras que trabajos más recientes muestran que las mujeres presentan un mayor riesgo de sufrir dolor postoperatorio después de intervenciones de cirugía general (Mei y cols., 2010; De Cosmo y cols., 2008). En el estudio observacional de Gerbershagen y cols., (2014) mencionado anteriormente, también se observó que el sexo no era un factor de riesgo asociado a sufrir dolor postoperatorio intenso ( $\geq 7$  puntos NRS 0-10), concretamente obtuvieron un ORa=0,95 (0,80-1,10).

Si nos centramos en la cirugía de PTR, la bibliografía muestra que hay cierta asociación entre el sexo femenino y una mayor intensidad de dolor postoperatorio (Pinto y cols., 2013; Judge y cols., 2012; Liu y cols., 2012), aunque en general la correlación entre ambos factores no es muy fuerte. En el estudio de Pinto y cols. (2013) los odds ratio para que las mujeres sufrieran dolor postquirúrgico intenso era OR=1,89 ( $p \leq 0,10$ ), mostrando que las mujeres tenían casi el doble de posibilidades de sufrir dolor que los hombres. Sin embargo Liu y cols. (2012) obtuvieron un OR=1,10 (1,01–1,20; IC 95%) para que las mujeres sufrieran un dolor postoperatorio  $>4$  puntos (NRS 0-10) y Judge y cols. (2012) observaron un OR=0,98 (0,79-1,22; IC 95%), sin significación estadística. Estos resultados son similares a los observados en nuestro análisis de regresión logística donde los odds ratio fueron ORc=1,36 ( $p < 0.05$ ) y ORa=1,22 (no significativo). Nuestro estudio muestra por tanto, resultados similares a los publicados por los autores antes citados, donde las mujeres presentan una mayor intensidad de dolor postoperatorio, aunque las diferencias son muy pequeñas. La mayoría de autores sugieren que el factor género se podría considerar una variable de confusión (o predictor conflictivo), ya que las mujeres con frecuencia presentan un estado de mayor estrés afectivo o ansiedad (Pinto y cols., 2013). Es preciso seguir investigado para establecer de forma concluyente el papel del sexo femenino como factor de riesgo postoperatorio.

## V. Discusión

Al investigar la influencia de la edad sobre los resultados postoperatorios, no observamos diferencias para las variables de dolor, satisfacción ni intensidad de los EI; observamos sin embargo, que los pacientes más jóvenes (menores de 65 años) presentaron una mayor frecuencia de EI. Los resultados de dolor discrepan respecto a los datos de la bibliografía consultada, que muestra que los pacientes jóvenes intervenidos de PTR (en general menores de 65 años), presentan una mayor intensidad de dolor postoperatorio (Rakel y cols., 2012; Roth y cols., 2007). Es interesante mencionar que en el estudio prospectivo de cohortes de Rakel y cols. (2012), con 215 participantes, observaron que los pacientes más jóvenes tenían más dolor crónico preoperatorio, por tanto, la edad podría ser un factor de confusión ya que el verdadero factor de riesgo sería el dolor crónico preoperatorio. Por su parte Gerbershagen y cols. (2014), también evaluaron la influencia de la edad sobre el dolor postoperatorio tras la cirugía de PTR. Su análisis fue diferente al nuestro, ya que evaluaron la edad categorizada en décadas (18–20, 21–30, 31–40, etc.), buscando la asociación con un dolor postoperatorio intenso ( $\geq 7$  puntos NRS 0-10). En su estudio obtuvieron un ORa=0,85 (0,80-0,91), sin especificar el rango de edad más problemático. Sin embargo, los autores llegan a la conclusión que la edad influye sobre el dolor postoperatorio y que los pacientes más jóvenes sufren más dolor. Por tanto, a partir de la literatura disponible es difícil sacar conclusiones claras respecto a la influencia de la edad sobre los resultados de dolor postoperatorio después de las PTR. En cuanto a los EI no hemos encontrado ningún estudio que vincule la edad con la incidencia de los EI registrados en nuestro estudio. De nuevo, son necesarios más trabajos de investigación sobre la influencia de la edad, con estudios que utilicen muestras grandes de pacientes y que traten esta variable como variable principal para evitar que se pueda considerar como variable confusora.

Al evaluar la variable del peso corporal en nuestra muestra, no observamos ninguna influencia del IMC sobre los resultados postoperatorios, y los datos publicados hasta el momento tampoco aportan demasiada información. Algunos autores apuntan que el IMC podría influir negativamente sobre el dolor postoperatorio (Liu y cols., 2012), mientras que otros sugieren que se trata de un factor conflictivo (Ip y cols., 2009). Tampoco hemos podido encontrar datos sobre la influencia de la obesidad sobre los EI, tan solo se ha publicado que los pacientes con obesidad presentan más complicaciones quirúrgicas (infecciones y una tasa de revisión más alta) durante el postoperatorio (Kerkhoffs y cols., 2012); por este motivo, se recomienda a los pacientes que reduzcan su peso antes de someterse a la cirugía de PTR para favorecer su recuperación (Gill y cols., 2011).

La influencia de las patologías concomitantes (comorbilidad) sobre los resultados postoperatorios de PTR no está bien estudiada. En la población que hemos investigado en el presente trabajo, el 80% de los pacientes presentaba algún tipo de comorbilidad, siendo la más frecuente la cardiovascular, seguida de la respiratoria y trastornos afectivos. La elevada prevalencia de comorbilidades está relacionada con el grupo de edad de los pacientes intervenidos de PTR (Wolff y cols., 2002). La prevalencia de la comorbilidad cardiovascular en nuestra muestra coincide con estudios epidemiológicos similares (Lionakis, 2012), donde señalan que hasta el 90% de individuos presentan hipertensión a lo largo de su vida una vez superados los 55 años de edad. Dado el tipo de cirugía que estamos analizando, esperaríamos que la comorbilidad más prevalente entre nuestros pacientes fuera de tipo musculoesquelético, concretamente osteoartritis. Sin embargo, la variable osteoartritis no estaba bien definida en el cuestionario del proceso y por tanto en la mayoría de pacientes no se registró adecuadamente. En el análisis de los datos pudimos observar que en general, la presencia de comorbilidades no modifica los resultados de dolor, ni la intensidad y frecuencia de EI. Tampoco encontramos diferencias importantes en los resultados postoperatorios según la presencia de comorbilidades cardiovasculares o respiratorias. Faltan estudios que evalúen la influencia de las comorbilidades sobre los resultados del postoperatorio.

La influencia de los trastornos afectivos sobre el dolor postoperatorio, ha sido ampliamente investigada y existe una extensa bibliografía. Entre los hallazgos más relevantes destaca la actitud catastrofista que está asociada a una mayor intensidad del dolor postoperatorio en cirugía general y ortopédica (Khan y cols., 2011), y también tras la cirugía de PTR (Riddle y cols., 2010). Además, varias revisiones sistemáticas muestran que la ansiedad y una actitud catastrofista incrementa el dolor crónico postquirúrgico después de cualquier tipo de cirugía (Theunissen y cols., 2012), incluyendo también las PTR (Burns y cols., 2015). Pinto y cols. (2013) observaron en un ensayo clínico controlado (RCT) que incluía 124 participantes, una correlación significativa entre la ansiedad y una mayor intensidad del dolor postoperatorio, mostrando además que las personas optimistas presentaban una menor intensidad de dolor. Por su parte, Rakel y cols. (2012) mostraron que un estado depresivo antes de la cirugía, aumentaba el dolor postoperatorio tanto en reposo como en movimiento. En nuestra muestra, aproximadamente el 8% de pacientes tenía registrado en la historia clínica algún tipo de trastorno afectivo, siendo la ansiedad el más habitual. Observamos que los pacientes con trastornos afectivos indicaron una intensidad del peor dolor significativamente mayor (2 puntos en la mediana, Tabla 11), pero con un tamaño del efecto pequeño ( $d=-0,16$ ) y por tanto sin relevancia clínica según nuestros criterios de evaluación. El resto de variables

## V. Discusión

no mostraron diferencias, a excepción de las náuseas que fueron más intensas en los pacientes con trastornos afectivos. Así y de forma similar a lo publicado en la literatura, nuestros resultados sugieren (pero no demuestran) que los pacientes con trastornos afectivos presentan una mayor intensidad del dolor postoperatorio. Las discrepancias de nuestros resultados con los descritos por otros autores podrían estar en relación al escaso número de pacientes que tenían registrado en la historia clínica padecer un trastorno afectivo ( $n=74$ , que corresponde al 8% de la muestra), lo que disminuyó la potencia de las pruebas estadísticas utilizadas. Sería necesario estudiar más pacientes para por confirmar la influencia de los trastornos afectivos sobre el dolor después de las PTR. Además, debido a las características del cuestionario, en nuestro estudio solo pudimos analizar los trastornos afectivos en conjunto, sin poder detallar la influencia de la ansiedad en particular, que podría ser el motivo por el cual nuestros resultados son diferentes a los publicados por otros autores.

Es interesante mencionar que en nuestro estudio, los pacientes con dolor crónico antes de la cirugía presentaron una mayor intensidad de dolor agudo postoperatorio. Prácticamente todos los pacientes del estudio (86%), presentaron dolor preoperatorio musculoesquelético, relacionado con la patología que motivó la cirugía, con una intensidad media de 6,8 puntos (mediana de 7 puntos, NRS 0-10). Nuestros resultados (Tabla 17) coinciden con los hallazgos de los otros autores, ya que los pacientes con dolor crónico preoperatorio presentaron un dolor postoperatorio significativamente mayor (7 puntos de mediana), respecto a los pacientes sin dolor crónico, aunque con un tamaño del efecto pequeño ( $d<0,40$ ). Estos resultados coinciden con los publicados en revisiones sistemáticas que evalúan diversos tipos de cirugía (Ip y cols., 2009), incluyendo pacientes intervenidos de PTR (Judge y cols., 2012; Liu y cols., 2012). En las PTR, Judge y cols. (2012) mostraron que el dolor preoperatorio intenso estaba directamente relacionado con una mayor intensidad de dolor postoperatorio. Observaron además, que los pacientes que en el preoperatorio presentaban dolor intenso y mayor pérdida de función (movilidad reducida), mejoraban más tras la cirugía pero sin alcanzar el nivel de recuperación funcional de los pacientes que presentaban dolor preoperatorio leve. Estos autores manifiestan literalmente que “en relación a los resultados dolor, cuanto mejor está un paciente antes de la cirugía mejor estará después”. También Liu y cols. (2012), en un estudio observacional multicéntrico (897 pacientes), observaron que el dolor preoperatorio intenso en la rodilla, incrementaba la intensidad del dolor tras la cirugía de PTR, siendo el odds ratio para padecer una mayor intensidad de dolor postoperatorio  $OR=1,16$ . Un valor similar fue obtenido por Gerbershagen y cols. (2014) en su estudio observacional utilizando la base de datos QUIPS, en el que se incluyeron 1.247 pacientes

intervenidos de PTR, de los cuales el 70,6% presentaba dolor crónico preoperatorio. Estos autores muestran que el dolor crónico es un factor de riesgo asociado a sufrir dolor postoperatorio intenso ( $\geq 7$  puntos NRS 0-10), ORa= 1,14 (1,09-1,17). Los *odds ratio* publicados por los distintos autores son menores que los obtenidos en nuestro análisis (ORa=2,58), diferencias que se pueden explicar porque en nuestro análisis investigamos la probabilidad de sufrir un dolor de una intensidad superior a los 4 puntos (NRS 0-10), mientras que Gerbershagen y cols. (2014) examinaban la asociación con una intensidad de dolor  $\geq 7$  puntos (NRS 0-10).

En los pacientes con dolor crónico preoperatorio no observamos diferencias clínicamente relevantes en la satisfacción, ni los EI con respecto a los que no presentaban dolor crónico preoperatorio, aunque estos pacientes presentaron una mayor frecuencia de indefensión en el postoperatorio ( $d=0,65$ ). Analizamos también si existía correlación (Spearman) entre la intensidad del dolor crónico preoperatorio y el dolor agudo postoperatorio en nuestros pacientes pero ésta fue débil ( $r=0,311$ ). Por tanto, en la muestra estudiada, los pacientes con dolor crónico sufren más dolor postoperatorio pero no existe una correlación lineal clínicamente relevante entre ambos tipos de dolor.

Nuestro trabajo aporta por primera vez información sobre la relación entre la incidencia de EI y el presentar dolor crónico preoperatorio, detectando un incremento de la incidencia de EI en aquellos pacientes que presentaban dolor crónico. En cuanto a la etiología de este fenómeno (mayor intensidad del dolor tras cirugía), es probable que la inflamación crónica articular (p. ej. osteoartritis) provoque una sensibilización al dolor a nivel del sistema nervioso central; en estas condiciones, la lesión tisular aguda producida por la cirugía, provocaría una mayor intensidad de dolor e hiperalgesia postoperatorias (Cabañero y cols., 2009a; Angst y Clark, 2006). La sensibilización al dolor es más evidente en pacientes con lesiones nerviosas y dolor neuropático, aunque recientemente se ha puesto en evidencia que el dolor inducido por la osteoartritis presenta un componente de dolor neuropático (Schaible, 2012; Lee y cols., 2011b), apoyando la hipótesis de la sensibilización inducida por la lesión articular crónica.

El uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico no-oncológico (por ejemplo el musculoesquelético) es controvertido, ya que no hay acuerdo sobre el riesgo/beneficio que conlleva su administración prolongada (Freyhagen y cols., 2013; Eriksen y cols., 2006; Kalso y cols., 2004). La mayoría de autores coinciden en que los opioides inducen analgesia efectiva en pacientes con dolor crónico, aunque en un estudio transversal (Eriksen y cols., 2006) realizado en Dinamarca con 10.066 pacientes que sufrían dolor crónico no-oncológico, se observó que los pacientes con dolor crónico que recibían

## V. Discusión

opioides de manera continuada no mejoraban su dolor. Los opioides crónicos también presentan riesgos como la aparición de dependencia física y la tolerancia, el aumento de la sensibilidad al dolor (hiperalgesia opioide), el deterioro cognitivo (Freynhagen y cols., 2013) y el riesgo de abuso y adicción. Además, la gran mayoría de pacientes tratados con opioides presenta E1 como estreñimiento, náuseas y somnolencia. El consenso actual es por tanto, que su administración en el tratamiento del dolor crónico no-oncológico debe adaptarse a las necesidades de cada paciente (tratamiento individualizado) y utilizarse siempre con precaución. En cuanto a los pacientes que recibieron opioides crónicos antes de la intervención de PTR, nuestros resultados muestran un incremento de la intensidad de peor dolor postoperatorio, corroborando los resultados obtenidos por otros autores en las PTR (Zywiell y cols., 2011), y también en otros tipos de cirugía (Lee y cols., 2011a; Silverman, 2009; Angst y Clark, 2006). Los mecanismos implicados en el posible efecto pronociceptivo de los opioides no están bien establecidos y podría estar en relación a la aparición de hiperalgesia opioide (HIO), o lo que es lo mismo, un aumento de la sensibilidad al dolor en pacientes expuestos a opioides. La HIO tiene importantes implicaciones en el tratamiento del dolor crónico, especialmente cuando se requieren dosis altas y también en pacientes con una sensibilización central subyacente, como podría ser la fibromialgia (Painter y Crofford, 2013) o en nuestro caso la osteoartritis crónica de rodilla. Se han propuesto múltiples mecanismos que podrían estar implicados en la etiología de la HIO como son la desensibilización de los receptores opioides debida al desacoplamiento del receptor a las proteínas G, la regulación positiva de la vía cAMP, la activación de receptores NMDA, así como el aumento de actividad de los sistemas que participan en la facilitación descendente entre otros (Campillo y cols., 2010; Cabañero y cols., 2009b; Koppert y Schmelz, 2007). También se ha propuesto que la activación de la glía tanto a nivel del sistema nervioso central (médula espinal) como periférico (ganglio de la raíz central), podrían estar implicados en la hiperalgesia postoperatoria (Romero y cols., 2013). Aunque nuestro grupo ha trabajado activamente en este campo, el análisis detallado de estos mecanismos escapa al objetivo de esta Tesis. En el presente trabajo no podemos argumentar si el efecto observado está en relación al tipo de opioide, a las dosis administradas y/o la duración del tratamiento, ya que el cuestionario Pain-Out no registra este tipo de información.

El porcentaje de pacientes que recibieron opioides crónicos antes de la PTR en nuestro estudio fue del 14,4%. Este resultado coincide aproximadamente con los datos epidemiológicos publicados por Eriksen y cols. (2006), donde el 12% de pacientes con dolor no-oncológico recibieron opioides crónicos. Puesto que el número de pacientes con

tratamiento opioide crónico en el presente trabajo fue superior al 10% del total, consideramos que el tamaño de la muestra era suficiente para llevar a cabo el análisis estadístico. Sin embargo, el cuestionario Pain-Out no registra el tipo de opioide utilizado antes de la cirugía, las dosis y ni tampoco la duración del tratamiento, por lo que la información obtenida es limitada. Nuestro estudio muestra que los pacientes que recibieron opioides crónicos presentaron peores resultados en lo que respecta a la intensidad del peor dolor, así como en la interferencia con las actividades en la cama y con el sueño. Los EI no mostraron diferencias relevantes en cuanto a la intensidad, y tan solo la frecuencia de aparición de indefensión fue mayor en los pacientes que recibieron opioides crónicos. Nuestros resultados coinciden aproximadamente con los del estudio observacional de Zywiell y cols. (2011) donde se comparan dos grupos de pacientes intervenidos de PTR (n=99 participantes en total), que habían recibido (o no) opioides crónicos durante al menos 6 semanas antes de la intervención, con una dosis media de 20 mg/día de equivalentes de morfina. Los autores observaron que los pacientes que recibieron opioides crónicos presentaron una mayor intensidad de dolor postoperatorio, más rigidez de la rodilla y una estancia hospitalaria más larga debido a una peor recuperación. La mayor intensidad del dolor agudo lo justifican por la posible aparición de HIO, aunque los autores indican que carecían de herramientas suficientes para confirmarlo. No ha sido posible comparar numéricamente la intensidad del peor dolor de nuestros pacientes con los resultados de Zywiell y cols. (2011), ya que en su estudio utilizan el cuestionario *Knee Society Score* (Ewald, 1989), que además del dolor incluye la evaluación del grado de flexión, la estabilidad y la alineación de la articulación de la rodilla, como indicadores de la función articular.

La influencia de la administración de opioides crónicos antes de la cirugía sobre la intensidad y frecuencia de aparición de EI postoperatorios ha sido poco investigada hasta el momento. Se conoce sin embargo, que los analgésicos opioides en general inducen múltiples efectos indeseados que son inherentes a su efecto analgésico. Así, el meta-análisis de Kalso y cols. (2004), que incluye 18 RCT y 1.145 participantes, analiza entre otros aspectos, los EI en pacientes oncológicos no-quirúrgicos, tratados crónicamente con opioides. Los autores muestran que la exposición prolongada a opioides (entre 8 semanas a 2 años), induce EI en el 80% de los pacientes, siendo los más habituales el estreñimiento (41%), las náuseas (32%) y la somnolencia (29%). En nuestra muestra, no se pudo evaluar la incidencia de EI inducidos por la administración crónica de opioides, puesto que el cuestionario no incluía información al respecto. Sin embargo, hemos mostrado por primera vez que el tratamiento con opioides crónicos incrementa la frecuencia de indefensión ( $d=0,54$ ), somnolencia ( $d=0,39$ ) y ansiedad ( $d=0,28$ )

## V. Discusión

postoperatorias, sin que conozcamos de momento los posibles mecanismos que podrían estar implicados.

En resumen, nuestros resultados muestran un aumento en las variables de dolor postoperatorio en aquellos pacientes que han recibido opioides crónicos antes de la cirugía, coincidiendo con resultados publicados por otros autores. Sin embargo, debido al carácter observacional de nuestro estudio, no podemos afirmar que la causa del aumento de dolor postoperatorio sea debida al uso de opioides crónicos antes de la cirugía, ni que los pacientes presenten HIO, ya que no se evaluó directamente este fenómeno en el postoperatorio inmediato. Observamos también un cierto aumento en la frecuencia aparición de algunos EI, tal y como apuntan otros autores.

Al analizar los resultados postoperatorios de aquellos pacientes que no tenían dolor crónico ni recibieron opioides crónicos ( $n=116$ ), pudimos observar que presentaron un dolor postoperatorio significativamente más bajo ( $4,9\pm 2,7$  puntos) que el resto de pacientes de la muestra (Tabla 19), apoyando la hipótesis de que tanto el dolor crónico como la administración crónica de opioides inducen sensibilización al dolor, y los pacientes expuestos a ambos factores presentan una mayor intensidad de dolor postoperatorio (Gerbershagen y cols., 2014). Así, los pacientes con una mayor intensidad del peor dolor en el postoperatorio, fueron aquellos que presentaron dolor crónico y recibieron analgesia opioide crónica, que indicaron un dolor postoperatorio de  $7,2\pm 2,3$  puntos, una intensidad superior a la media de la muestra ( $6,0\pm 2,9$  puntos).

Un hallazgo interesante es que en la población estudiada, la administración de opioides crónicos (Tabla 20) no disminuye de forma significativa la intensidad del dolor crónico antes de la cirugía mostrando valores de  $7,0\pm 1,8$  puntos en pacientes tratados con opioides crónicos y  $6,8\pm 2,2$  en aquellos que no recibieron opioides; estos resultados muestran una escasa/nula eficacia analgésica de estos fármacos en pacientes con dolor crónico musculoesquelético, apoyando los resultados de otros investigadores (Freyenhagen y cols., 2013). Este hecho junto al aumento en la intensidad de peor dolor después de la cirugía en pacientes con opioides crónicos ( $7,0 \pm 2,5$  puntos y  $5,8 \pm 2,9$ , respectivamente) muestran que en las PTR, los opioides crónicos no solo carecen de eficacia analgésica, sino que además incrementan la intensidad del dolor agudo postoperatorio.

Desde un punto de vista práctico y pensando en mejorar los resultados de dolor postoperatorio en los pacientes intervenidos de PTR, podríamos sugerir disminuir la sensibilización al dolor inducida tanto por la osteoartritis como por los opioides. El primer

escenario es difícil puesto que de momento no disponemos de fármacos anti-hiperalgésicos que podamos considerar realmente eficaces (gabapentinoides, antidepresivos), aunque el problema se subsana o al menos disminuye, al eliminar la causa del dolor mediante la cirugía de PTR. La cirugía puede conducir a la normalización de procesamiento central del dolor y al restablecimiento de la actividad antinociceptiva de las vías descendentes (Lee y cols., 2011b). Por otra parte, el tratamiento con opioides crónicos antes de la cirugía de PTR no parece tener beneficios claros ya que presentan escasa eficacia analgésica antes de la cirugía y además aumentan la intensidad del dolor y los efectos indeseados en el postoperatorio; también su uso crónico presenta un cierto riesgo de abuso o adicción (Freyenhagen y cols., 2013). Por todo ello existe cierta incertidumbre sobre los beneficios de estos fármacos en el tratamiento del dolor crónico musculoesquelético, y en concreto antes de las PTR. En nuestro estudio tan solo 107 pacientes recibieron opioides crónicos, por lo que su uso no parecer estar generalizado en la UE. Sobre la base de los datos publicados hasta la fecha y nuestros resultados, sugerimos re-evaluar el uso crónico de opioides en pacientes con patología crónica musculoesquelética de la rodilla, y sustituir los opioides crónicos por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina y/o ligandos de los canales de calcio  $\alpha 2\delta$  (gabapentina y pregabalina) para controlar el dolor (Lee y cols., 2011b).

Otros de los aspectos investigados en el presente estudio es la influencia de la premedicación anestésica sobre los resultados postoperatorios. La premedicación anestésica ha evolucionado considerablemente en los últimos años y en la actualidad se utilizan sobre todo benzodiazepinas para disminuir la ansiedad y favorecer la inducción anestésica durante la anestesia general. Como ya hemos comentado, muchos autores consideran la ansiedad preoperatoria un factor asociado a una mayor intensidad de dolor agudo postoperatorio (Pinto y cols., 2013; Roth y cols., 2007). La ansiedad es habitual antes de una intervención quirúrgica y tiene un impacto negativo sobre los resultados de dolor postoperatorio. El aumento de los niveles de ansiedad puede desencadenar una reacción de estrés, con alteraciones cardiovasculares, respiratorias, metabólicas y endocrinas. Estas respuestas influyen negativamente sobre los resultados de la cirugía e incluso podrían incrementar la duración del ingreso hospitalario (Vaughn y cols., 2007). Por ello es habitual tratar o prevenir la ansiedad preoperatoria mediante la administración de ansiolíticos que por lo general pertenecen a la familia de las benzodiazepinas (BZD), aunque también pueden utilizarse otros fármacos con acción analgésica y/o sedante (antihistamínicos, opioides, otros). El 83% de pacientes de nuestro estudio recibió algún tipo de premedicación antes de la cirugía, mediante BZD, analgésicos opioides y/o analgésicos no-opioides; estos fármacos pueden administrarse individualmente o

## V. Discusión

combinados entre sí. Los pacientes que recibieron premedicación anestésica (independientemente del fármaco administrado) mostraron resultados de dolor postoperatorio significativamente mejores que los pacientes sin premedicación; además, la intensidad y la frecuencia de aparición los EI fue también significativamente menor en estos pacientes, en particular la indefensión, el prurito y la somnolencia, aunque no tenemos una explicación válida para éste último efecto. Estos resultados muestran de forma concluyente que la administración de premedicación anestésica en la cirugía de PTR mejora los resultados postoperatorios de los pacientes ya que disminuye tanto el dolor como los EI. Otros autores han mostrado resultados similares, en particular cuando se utiliza la premedicación con benzodiazepinas, observando que éstos fármacos mejoran el dolor postoperatorio en varios tipos de cirugía (Catalani y cols., 2014; Vuilleumier y cols., 2013). Sin embargo en nuestro estudio, no pudimos demostrar de forma concluyente la influencia de las BZD (solas o combinadas con analgésicos) sobre el dolor postoperatorio, ya que el tamaño del efecto que obtuvimos fue pequeño ( $d < 0,40$ ). Las diferencias con nuestros resultados están en relación a los criterios utilizados en el presente estudio para considerar un efecto clínicamente relevante que conlleva evaluar el tamaño del efecto ( $d$  de Cohen), valor que no fue calculado en los demás trabajos publicados en la literatura.

En nuestro análisis, la intensidad y frecuencia de aparición de EI fue similar en pacientes que recibieron o no BZD, aunque cabe destacar que los pacientes que tratados con BZD presentaron una menor intensidad y frecuencia de prurito, respaldando el efecto anti-pruriginoso de estos fármacos (Priest y cols., 2012). Curiosamente el nivel de ansiedad en el postoperatorio fue similar en los pacientes que recibieron o no BDZ, no pudiendo evidenciar por tanto su efecto ansiolítico. Este resultado apoya el estudio de Caumo y cols., (2001), que en un RCT con 712 participantes intervenidos de varios tipos de cirugía, muestra que el diazepam administrado como premedicación antes de la cirugía, no protege a los pacientes de la ansiedad postoperatoria. A pesar de que el diazepam es una benzodiazepina de acción relativamente prolongada (Mihic y Harris, 2011), la falta de efecto ansiolítico se podría explicar debido a que la evaluación de la ansiedad se llevó a cabo a las 24h después de una dosis única preoperatoria del fármaco, dosis que posiblemente no sea suficiente para mitigar o eliminar la ansiedad que presentan estos pacientes después de la cirugía. Una explicación similar podría aplicarse a la premedicación con midazolam que aunque se administra inmediatamente antes de la cirugía, tiene una corta duración de acción (3 horas de media), desapareciendo su efecto antes de finalizar la intervención.

Los analgésicos no-opioides (AINES, AA, gabapentinoides) fueron el segundo grupo de fármacos más utilizados como premedicación anestésica (18% de pacientes), y su administración no modificó de forma clínicamente relevante los resultados postoperatorios. Únicamente la frecuencia de aparición de somnolencia fue mayor en pacientes premedicados con analgésicos, hecho paradójico puesto que los analgésicos no-opioides carecen de efecto sedante (Figura 51). No tenemos una explicación para este hallazgo, aunque es posible que la analgesia inducida por la premedicación hubiese provocado cierto grado de somnolencia o sedación al disminuir el dolor moderado-intenso que presentan algunos pacientes antes de la cirugía.

Por último, los analgésicos opioides fueron el tercer grupo de fármacos utilizados como premedicación anestésica, administrados únicamente a un 4% de la muestra. Debido al reducido número de pacientes, la comparación de los resultados entre aquellos pacientes premedicados con y sin opioides, no alcanzó la potencia estadística necesaria para obtener resultados concluyentes. Sin embargo nuestros resultados sugieren (pero no demuestran) que la premedicación con opioides podría resultar perjudicial para los pacientes que van a ser intervenidos de PTR.

También analizamos la influencia de las combinaciones de fármacos utilizados durante la premedicación anestésica, mostrando que la premedicación mejora siempre los resultados postoperatorios, aunque es difícil concluir si es mejor administrar benzodiazepinas solas o combinadas con analgésicos no-opioides. En una reciente revisión sistemática sobre el dolor postquirúrgico en general (Vadivelu y cols., 2014) se recomienda la premedicación con analgésicos (*pre-emptive analgesia*), ya que podría disminuir el dolor e inducir un ahorro de analgésicos en el postoperatorio. Los autores recomiendan el uso de AINEs antes que analgésicos opioides. Sugieren también que la analgesia *pre-emptive* podría disminuir la hiperalgesia y la sensibilización nociceptiva, aunque este es un aspecto muy controvertido en la actualidad. Estas recomendaciones apoyan nuestros resultados ya que en nuestro estudio, los pacientes que recibieron premedicación anestésica indicaron mejores resultados postoperatorios de dolor y EI.

En resumen, en nuestro análisis no hemos podido demostrar de forma significativa los beneficios de las benzodiazepinas, aunque consideramos razonable su administración a todos los pacientes antes de la cirugía, con el fin de disminuir la ansiedad y mejorar el efecto de los analgésicos. A la vista de nuestros resultados y de la bibliografía disponible, consideramos que el uso de premedicación anestésica con ansiolíticos, administrados antes de la cirugía de PTR, mejora los resultados de dolor y el prurito. Si los pacientes

## V. Discusión

requieren además analgesia antes de la cirugía, sería recomendable administrar analgésicos no-opioides y prescindir de los opioides, para evitar la HIO.

Otro aspecto que hemos evaluado en el presente trabajo es la influencia del tipo de anestesia (general, espinal) sobre los resultados postoperatorios después de la intervención de PTR. Para realizar este tipo de cirugía actualmente las revisiones sistemáticas, meta-análisis y guías de tratamiento, recomiendan la anestesia regional central (espinal) antes que la anestesia general o combinada; además, existe evidencia científica suficiente para no utilizar la anestesia epidural, ya que la analgesia intraoperatoria que proporciona puede ser insuficiente (Anastase y cols., 2014; Macfarlane y cols., 2009; Fischer y cols., 2008). Los distintos estudios señalan que un protocolo utilizando anestesia y analgesia regionales, reduce la intensidad del dolor postoperatorio, el consumo de morfina y los EI relacionados con la administración de opioides. También observan que disminuye la duración de la estancia hospitalaria, facilitando la rehabilitación.

En la muestra estudiada en el presente trabajo, únicamente el 40% de los pacientes recibió anestesia regional intratecal (IT), obteniendo estos pacientes mejores resultados postoperatorios en todas las variables de dolor, aunque solo se consideró relevante el menor porcentaje de tiempo con dolor intenso con un valor  $d=0,50$ . Nuestros resultados coinciden y apoyan los publicados por otros autores, así como las conclusiones de diversas revisiones sistemáticas (Opperer y cols., 2014; Macfarlane y cols., 2009) que consistentemente muestran mejores resultados de dolor en los pacientes que han sido intervenidos bajo anestesia regional central (IT). En cuanto a los EI, el análisis y la comparación de los resultados muestra, que la intensidad de los EI fue similar en pacientes que recibieron anestesia general (AG) o IT, en cambio la frecuencia de EI fue ligeramente superior en los pacientes con AG (Figura 53). La influencia del tipo de anestesia sobre la incidencia de los EI en el postoperatorio de las PTR no está bien estudiada, aunque diversos meta-análisis que evalúan varios tipos de cirugía, muestran que la anestesia regional central disminuye la incidencia de náuseas y vómitos, respecto la anestesia general (Rüsch y cols., 2010; Thavaneswaran y cols., 2010). Por todo ello, y sobre la base de nuestros resultados, concluimos que es recomendable que las intervenciones de PTR se lleven a cabo bajo anestesia regional intratecal, siempre que sea posible. Esta técnica además de ser muy segura, proporciona analgesia residual que se prolonga varias horas después de finalizar la cirugía.

En la actualidad la mayor parte de protocolos anestésicos utilizados en las intervenciones de PTR incluyen la administración de opioides por vía endovenosa o espinal, según se

utilice anestesia general o espinal, respectivamente. En nuestro estudio, analizamos la influencia de la administración intraoperatoria de opioides utilizados como parte del protocolo anestésico, observando que los pacientes que recibieron opioides (82% de la muestra) registraron resultados de dolor postoperatorio ligeramente peores, aunque las diferencias no fueron clínicamente relevantes según los criterios del presente estudio. Tampoco hubo diferencias en la intensidad y frecuencia de aparición de los EI. De nuevo, es posible que la mayor intensidad en las variables de dolor refleje la presencia de hiperalgesia opioide en estos pacientes. Existen múltiples trabajos que demuestran que la administración intraoperatoria de opioides, en especial el remifentanilo, induce hiperalgesia postoperatoria dosis-dependiente, tanto en estudios preclínicos (Cabañero y cols., 2009a; Célérier y cols., 2006) como en humanos (Fletcher y Martinez, 2014). Entre los trabajos recientes publicados sobre la HIO, tiene especial relevancia la revisión sistemática de Fletcher y Martinez (2014), basada en 25 RCT y 1.494 pacientes sometidos a distintos tipos de cirugía. Los autores concluyen que dosis altas intraoperatorias de remifentanilo, se asocian a un pequeño pero significativo aumento del dolor agudo después de la cirugía, que es evidente incluso 24 h después de la misma; sin embargo, no se observan diferencias en la aparición de náuseas, vómitos y sedación. Los autores también sugieren que dosis altas intraoperatorias de remifentanilo inducen hiperalgesia primaria y secundaria, que se puede evidenciar y cuantificar evaluando el área de hiperalgesia alrededor de la herida quirúrgica. Estos mismos autores apuntan que los datos de los RCT analizados fueron insuficientes para alcanzar conclusiones similares con otros opioides tales como el fentanilo o el sufentanilo. Desde un punto de vista práctico, se concluye que dada la escasa magnitud del efecto pronociceptivo del remifentanilo, éste puede utilizarse como parte del protocolo anestésico, aunque es aconsejable administrar dosis bajas y asociarlo al hipnótico propofol.

Otros estudios han investigado la influencia de la administración de sufentanilo (Fechner y cols., 2013) y del fentanilo (Chia y cols., 1999) sobre el dolor postoperatorio en distintos tipos de cirugía, ya que potencialmente todos los opioides administrados tanto de forma aguda como crónica pueden inducir hiperalgesia (Angst y Clark, 2006). En un RCT llevado a cabo por Fechner y cols. (2013) se evaluaron dos grupos de pacientes (n=42 en total) intervenidos de *bypass* coronario, todos ellos bajo anestesia general con propofol y una infusión de sufentanilo administrado a dosis bajas (0,4 ng/mL) o altas (0,8 ng/mL). Los autores observaron que los pacientes que recibieron dosis altas de sufentanilo presentaron más dolor postoperatorio, un mayor consumo de morfina (administrada mediante PCA endovenosa) y una mayor área de hiperalgesia mecánica alrededor de la herida quirúrgica (evaluada utilizando filamentos de von Frey). El periodo máximo de

## V. Discusión

hiperalgesia lo detectaron a los 2-3 días después de la cirugía, y fue similar en ambos grupos. Curiosamente, no observaron diferencias en la incidencia de náuseas y vómitos. Sobre la base de estos resultados, los autores recomiendan utilizar dosis bajas de sufentanilo (0,4 ng/mL) durante la anestesia general para la intervención de bypass coronario. En cuanto al fentanilo, un RCT realizado en el año 1999 por Chia y cols., (1999) evaluó la eficacia del fentanilo en 60 mujeres intervenidas de histerectomía abdominal abierta bajo anestesia general. Las participantes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos que recibieron dosis bajas (1µg/kg) o altas (15µg/kg) de fentanilo durante la cirugía. Las pacientes que recibieron dosis altas también presentaron una mayor intensidad del dolor postoperatorio, un mayor consumo de opioides postoperatorios (fentanilo vía PCA endovenosa) y una mayor incidencia de vómitos que las pacientes del grupo que recibieron dosis bajas. En conjunto, estos y otros trabajos muestran que la administración intraoperatoria de opioides (remifentanilo, fentanilo, sufentanilo) empeora los resultados postoperatorios de dolor y aumenta algunos efectos indeseados de forma dosis-dependiente.

En nuestro estudio, el efecto del remifentanilo individualmente no pudo ser investigado dado al reducido número de pacientes que lo recibieron como único anestésico (n=8 casos). De los 134 pacientes que recibieron remifentanilo la mayoría de ellos recibieron además fentanilo (n=126, 13% de la muestra); es probable que el fentanilo fuera utilizado durante la inducción y el remifentanilo durante el mantenimiento de la anestesia quirúrgica, aunque esta información no consta en los cuestionarios Pain-Out. Los pacientes que recibieron fentanilo solo (21% de la muestra) o fentanilo + remifentanilo (13% de la muestra) indicaron resultados significativamente peores de dolor, mayor interferencia con las actividades en la cama y mayor interferencia con el sueño. El sufentanilo sólo (administrado al 25% de la muestra) mostró los mejores resultados en las variables de dolor postoperatorio, registrando diferencias de aproximadamente un punto en los valores medios de intensidad (NRS 0-10). En cuanto a los El los resultados muestran que la anestesia con fentanilo sólo, induce los peores resultados, aunque sorprendentemente la combinación fentanilo+remifentanilo parece reducirlos, en particular la indefensión, la somnolencia y el prurito (Tabla 32). En cuanto al prurito, la intensidad y la frecuencia de aparición fueron mayores en los pacientes que recibieron fentanilo. Aunque el prurito se considera que está relacionado con la liberación de histamina que induce este fármaco, se ha postulado que la activación del receptor opioide  $\mu$  podría participar en el prurito inducido por la mayor parte de analgésicos opioides (Ko y cols., 2004). En nuestros pacientes no observamos diferencias significativas en la

incidencia de náuseas, aunque los pacientes que recibieron sufentanilo sólo, presentaron una menor intensidad y frecuencia de aparición (sin relevancia clínica).

En resumen, la mayoría de autores coinciden en que dosis altas de opioides intraoperatorios administrados como parte del protocolo anestésico (fentanilo, sufentanilo o remifentanilo) pueden inducir hiperalgesia (HIO) después de la cirugía, por lo que recomiendan utilizar las dosis más bajas posibles. A partir del análisis de nuestros resultados podemos concluir que el sufentanilo es el opioide más aconsejable para utilizar durante la anestesia general en las PTR, ya que ofrece un mejor perfil de resultados postoperatorios en lo que respecta al dolor y los EI. En el extremo opuesto se sitúa el fentanilo, que ofrece los peores resultados sobre todo en lo que respecta a los EI.

Después de finalizar la cirugía (y una vez revertida la anestesia general), los pacientes se trasladan a la URPA donde se estabilizan sus constantes vitales, para ser enviados después a la Unidad de Hospitalización (UH). Por lo general, la analgesia postoperatoria se administra, antes de finalizar la intervención (analgesia de transición) y continúa en la URPA y la UH. El objetivo principal en el tratamiento del dolor postoperatorio es obtener analgesia efectiva con escasos o nulos efectos indeseables. Para ello, en la actualidad se utiliza analgesia multimodal que consiste en la administración simultánea de fármacos y otras modalidades analgésicas (bloqueos, infiltración), que al actuar por distintos mecanismos pueden mejorar la analgesia (sinergia o sumación de efectos) y a la vez disminuir los EI. Numerosos trabajos han demostrado los beneficios de la analgesia multimodal en el tratamiento del DAP en diversos tipos de cirugía (Buvanendran y Kroin, 2009; Kehlet, 2009; White, 2008), incluyendo las PTR (Grosu y cols., 2014; McCartney y Nelligan, 2014; Fischer y cols., 2008). En nuestro estudio, los pacientes fueron tratados con los protocolos analgésicos habituales en cada hospital, que por lo general son elaborados y supervisados por los miembros de las Unidades de Dolor Agudo (o unidad análoga en cada centro). En la muestra estudiada, el 94% de pacientes recibió analgesia multimodal, con una media de 3,3 fármacos analgésicos diferentes durante el primer día del postoperatorio. Estos datos muestran que en los once hospitales participantes del consorcio Pain-Out, se siguen las recomendaciones internacionales sobre la utilización de analgesia multimodal para tratar el dolor postoperatorio de las PTR (Parvizi y Bloomfield, 2013). Consideramos como erróneos los registros de 14 pacientes que no tenían anotado haber recibido ningún analgésico (Figura 63). Al ser un porcentaje de pacientes muy pequeño (1,4%), pensamos que tiene escasa influencia sobre los resultados finales. En el extremo opuesto, observamos un 4% de pacientes que recibieron 6 o 7 analgésicos distintos, lo cual es también poco habitual y podría deberse

## V. Discusión

bien a un error de registro o a pacientes que indicaron tener dolor de elevada intensidad y recibieron fármacos analgésicos adicionales, además de los incluidos en los protocolos habituales.

No pudimos establecer una correlación entre el número de analgésicos administrados y la intensidad del peor dolor ( $r=0,128$ ), lo que indica que los pacientes con mucho dolor recibieron aproximadamente el mismo número de analgésicos que los pacientes con menos dolor. El 6% de los pacientes de la muestra recibió un solo analgésico y el resto (94%) analgesia multimodal, por lo que no fue posible la correcta comparación de los resultados postoperatorios entre ambos grupos. Este 6% de pacientes que recibió monoterapia (sólo opioides, AINES o AA), podría parecer anómalo dado el tipo de cirugía. Es posible que estos datos sean inexactos debido a errores de registro en la historia clínica, o en los cuestionarios de Pain-Out. Así pues, debido al escaso número de pacientes que recibieron analgesia con un solo fármaco, el análisis de la influencia de la analgesia multimodal sobre los resultados postoperatorios no proporcionó conclusiones definitivas.

Entre los pacientes que recibieron analgesia multimodal, la combinación de fármacos analgésicos más utilizada en nuestro estudio (45% de pacientes, Figura 65) fue la coadministración de analgésicos opioides + AA + AINE, ajustándose por tanto a las recomendaciones internacionales recogidas en las guías ANZCA (ANZCA, 2010) y PROSPECT (Fischer y cols., 2008). Un elevado número de pacientes (34%) recibieron analgesia multimodal con dos tipos fármacos (opioideos + AA), aunque la comparación de la eficacia de los tratamientos utilizando dos o tres analgésicos no ha sido investigada en el presente estudio.

En cuanto a los fármacos analgésicos utilizados en el estudio, más del 80% de los pacientes recibieron opioides durante el primer día del postoperatorio. Los opioides sistémicos son considerados el *gold standard* para aliviar el dolor postoperatorio intenso (Walder y cols., 2001), por lo que su utilización estaría indicada y justificada en pacientes intervenidos de PTR. La morfina fue el opioide más utilizado en nuestro estudio, administrado a más de la mitad de los pacientes (55,2%), aunque también fueron utilizados otros opioides como el tramadol (23,2%), la oxicodona (18,2%), la piritramida (16,9%) y la tilidina (8,9%). Nuestros pacientes recibieron una dosis media de aproximadamente 16 mg/día en equivalentes de morfina, que puede considerarse un consumo habitual en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio (Aubrun y cols., 2012). Para determinar los requerimientos de opioides en el postoperatorio, la mayoría de estudios (RCT) utilizan el consumo de morfina administrada mediante PCA endovenosa.

Sin embargo, en nuestro estudio las dosis de opioides administrados mediante PCA endovenosa no fueron registradas, lo que impidió la comparación de nuestros resultados con otros trabajos.

Debido a que los opioides se consideran los mejores analgésicos disponibles para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio intenso, quisimos analizar su influencia sobre los resultados postoperatorios en las PTR. Sorprendentemente, observamos que los pacientes que recibieron analgésicos opioides, registraron peores resultados de dolor (peor dolor y mayor porcentaje de tiempo con dolor), menor satisfacción y una mayor frecuencia de EI. Puesto que el número de pacientes en ambos grupos es elevado y se cumplen los criterios de conformidad del presente trabajo, concluimos que los resultados del análisis son relevantes y definitivos. Estos resultados aparentemente paradójicos podrían explicarse por el modo como se ha realizado la recogida de datos. Así, el paciente respondía al cuestionario aproximadamente 24 horas después de la cirugía; en este momento se le preguntaba que recordase las características de su dolor (intensidad, duración, etc.) durante el primer día del postoperatorio. Por otra parte, el cuestionario del proceso (completado por el investigador) recogía la información relativa a la administración de opioides y las dosis utilizadas, obtenidas a partir de la historia clínica del paciente. No existe sin embargo un registro temporal del momento en que el paciente sufrió el dolor máximo ni tampoco de cuándo se administraron los opioides. Es decir, desconocemos cuál de los dos eventos ocurrió primero. Es probable que los pacientes que sufrieron dolor intenso, solicitasen analgesia al personal médico/enfermería y recibieran analgesia de rescate con opioides, mientras que los pacientes con una intensidad de dolor menor recibieran principalmente analgesia no-opioide. Otra hipótesis estaría en relación al posible efecto pronociceptivo de los opioides (HIO), que podría incrementar la intensidad del dolor postoperatorio. Dada la naturaleza de nuestro estudio observacional, los resultados no permiten establecer una relación causa–efecto entre el hecho de recibir analgésicos opioides y presentar más dolor postoperatorio.

Además de aumentar el dolor postoperatorio, la administración de opioides también incrementó significativamente la frecuencia de aparición de todos los EI (Figura 57), incluida la frecuencia global; únicamente la ansiedad no mostró diferencias relevantes. Este es un hallazgo predecible ya que el aumento de la incidencia de náuseas, prurito, mareos y somnolencia, está bien documentado cuando se utilizan estos analgésicos (Remy y cols., 2005; Rüsck y cols., 2010). Así por ejemplo el estudio de Rüsck y cols. (2010) muestra que hasta el 50% de pacientes que reciben opioides después de cualquier tipo de cirugía, presentan náuseas y vómitos. En nuestro estudio el porcentaje

## V. Discusión

de pacientes con náuseas es aproximadamente el 45%, lo que apoya los resultados publicados por los demás investigadores. Debido a que la administración de opioides es con frecuencia necesaria para tratar el dolor postoperatorio intenso, la mayoría de autores recomiendan el uso simultáneo de antieméticos para prevenir las náuseas y los vómitos, puesto que ambos EI influyen negativamente en la satisfacción del paciente y dificultan una buena recuperación.

A pesar que la mayoría de analgésicos opioides actúan por un mecanismo de acción similar, en la práctica clínica es frecuente combinar dos opioides diferentes, en particular en el tratamiento del dolor oncológico (Mercadante, 2013). En muchos casos, las combinaciones se utilizan debido a las diferencias farmacocinéticas de los distintos opioides, que permiten optimizar el inicio y la duración de la analgesia. En cuanto al efecto analgésico, estudios preclínicos han demostrado que la administración simultánea de dos opioides puede ser aditiva o sinérgica, según el tipo de opioides que se combinan. Así, la combinación de tramadol y morfina o fentanilo mostró sinergia para la analgesia en distintos modelos experimentales de nocicepción (Romero y cols., 2010). Es interesante mencionar que la combinación de morfina y tramadol fue utilizada en un 21% de los pacientes de nuestro estudio (Figura 56), aunque el efecto de la combinación (respecto al efecto de otras combinaciones) no fue analizada.

Otros autores han estudiado el efecto de las combinaciones de opioides en la práctica clínica; por ejemplo, en el estudio de Richards y cols. (2013) se evaluaron 44 pacientes intervenidos de PTR que presentaban dolor postoperatorio moderado o intenso. Los autores observaron que la intensidad de dolor a las 48 horas fue hasta un 20% menor en los pacientes con dosis variables de morfina/oxicodona vs paracetamol/codeína, mostrando también una mejor calidad del sueño y movilización fuera de la cama. En cuanto a los EI (náuseas, vómitos, estreñimiento) fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes con morfina/oxicodona, independientemente de las dosis, resultados que consideramos hasta cierto punto problemáticos (dudosos), debido al perfil farmacológico de los analgésicos administrados en la combinación. Sin embargo, resultados similares fueron observados en una revisión sistemática reciente (Webster, 2012) que incluía 14 RCT con 1.500 pacientes intervenidos de distintos tipos de cirugía. El autor concluye que la combinación de morfina y oxicodona 3/2 (Moxduo®) reduce la intensidad del dolor postoperatorio, disminuyendo además la incidencia de náuseas y vómitos entre un 50-75%, cuando se compara con la administración de dosis equivalentes de morfina u oxicodona solas. Esta sinergia entre estos dos opioides se podría explicar por una acción selectiva de los fármacos sobre distintos sub-tipos de

receptores opioides que incrementaría la analgesia. Así la morfina actuaría preferentemente activando los receptores opioides mu y delta, mientras que la oxycodona actuaría además como agonista kappa (Richards y cols., 2013). En nuestros pacientes, la combinación de morfina y oxycodona fue administrada a un reducido número de casos (9% de la muestra), lo que dificulta la comparación de nuestros resultados con estos y otros estudios. En general, los pacientes del presente estudio que recibieron dos opioides distintos como analgésicos durante las primeras 24 horas del postoperatorio, registraron resultados de dolor ligeramente peores y una mayor frecuencia de EI (Tabla 35, Figura 58), aunque los resultados no fueron relevantes según los criterios del presente estudio. Estos resultados coinciden aproximadamente con los obtenidos al analizar la administración intraoperatoria de dos opioides (fentanilo+remifentanilo), que inducen peores resultados que la administración de uno solo de ellos (Tabla 32 y Figura 55).

Concluimos por tanto que en los pacientes intervenidos de PTR evaluados en el presente trabajo, la asociación de dos opioides en cualquier momento del proceso quirúrgico no aporta beneficios sobre la administración de un único opioide. Consideramos que la utilización de combinaciones de opioides como analgésicos postoperatorios, requiere más datos experimentales preclínicos y clínicos para poder confirmar su seguridad y eficacia.

Los resultados que muestran el efecto pronociceptivo de los opioides tienen difícil explicación, aunque como se ha comentado anteriormente, la HIO y las limitaciones temporales de la recogida de datos del estudio podrían ser las principales causas. Para analizar este efecto, evaluamos la influencia de los opioides administrados en cualquier momento del proceso sobre los resultados postoperatorios (Tabla 36). Incluimos en el análisis la administración de opioides crónicos antes de la cirugía, así como los administrados en los periodos, pre-, intra- y postoperatorio. Se agruparon los pacientes según habían recibido (o no) opioides, observando que el 96,5% de ellos habían estado expuestos a estos fármacos en algún momento del proceso. Los pacientes tratados con opioides presentaron una mayor intensidad de peor dolor y mayor frecuencia de EI, aunque el reducido número de pacientes que no recibió opioides (3,5%) nos impidió analizar adecuadamente los resultados.

También pudimos observar (Tabla 50) que un mayor número de pacientes con dolor moderado-intenso ( $\geq 4$  puntos NRS 0-10) recibió opioides bien durante la anestesia o en el periodo postoperatorio. Estos pacientes requirieron dosis mayores de morfina (4 mg más) y de piritramida (9 mg más) que los pacientes con dolor leve ( $< 4$  puntos). De nuevo es difícil establecer si los pacientes con mayor dolor solicitaron y recibieron dosis

## V. Discusión

mayores de opioides, o bien si los opioides inducen hiperalgesia. Otros investigadores también han identificado el consumo de opioides como un factor asociado a un mayor dolor postoperatorio durante las primeras 24 horas después de la intervención. En el RCT de Bot y cols. (2014) se incluyeron 97 pacientes intervenidos de osteoplastia de las extremidades (reconstrucción quirúrgica de los huesos). El protocolo analgésico postoperatorio utilizado incluía la administración de opioides, paracetamol y en algunos casos también AINEs. Los autores pudieron identificar una correlación positiva entre la intensidad del dolor y el consumo de opioides ( $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ); mediante un análisis multivariado observaron también que los factores asociados a una mayor intensidad de dolor fueron: mayor consumo de opioides postoperatorios, tener diagnosticado ansiedad o depresión, fumar y el uso de opioides crónicos antes de la cirugía. Al comparar estos resultados con los obtenidos por nosotros, nos encontramos que los valores numéricos de este modelo multivariado no son comparables a los nuestros, puesto que Bot y cols. calcularon el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) en vez de los *odds ratio*. Los propios autores advierten que el tipo de análisis llevado a cabo no permite establecer una relación causa-efecto entre la intensidad del dolor y el mayor consumo de opioides, aunque los pacientes que consumieron más opioides sí indicaron una mayor intensidad de dolor y menos satisfacción con el tratamiento. No observaron una correlación entre la gravedad de la lesión y la intensidad del dolor, por lo que sugieren que el dolor postoperatorio estaría asociado al uso de opioides (no al tipo de lesión/fractura). Los autores sugieren que aumentar las dosis de opioides no es la mejor estrategia para el adecuado control del dolor postoperatorio, y que es preciso dar más importancia a la analgesia multimodal preventiva y a los factores psicológicos de los pacientes. Aunque con ciertas diferencias, estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro estudio, ya que los pacientes con más dolor son también los que recibieron más opioides, apoyando en todo momento el uso racional de estos analgésicos

En nuestro estudio, prácticamente todos los pacientes (97%) recibieron analgésicos no-opioides en el postoperatorio, incluyendo AINEs, AA y ketamina. Los analgésicos no-opioides se administraron solos (28%) o combinados entre sí (72%), lo que muestra una vez más que los 11 hospitales participantes en Pain-Out siguen las recomendaciones de los expertos (Maund y cols., 2011; Fischer y cols., 2008), que sugieren que la analgesia multimodal para la cirugía mayor debería iniciarse con la administración de paracetamol más un AINE. En cuanto a las combinaciones de analgésicos no-opioides observamos que los pacientes tratados con más de un analgésico no-opioide (72% de la muestra) indicaron resultados de dolor similares a los pacientes que recibieron uno sólo (28% muestra). Estudios preclínicos realizados por nuestro grupo de investigación (Miranda y

cols., 2006) muestran que existe sinergia entre los AINES y los AA. Así en distintos modelos animales de nocicepción, fuimos los primeros en demostrar que la combinación de paracetamol con cualquier AINE es sinérgica para la analgesia. Aunque la presencia de sinergia para estas asociaciones no ha podido ser demostrada en humanos, las revisiones sistemáticas muestran un efecto favorable de la combinación de analgésicos no-opioides entre sí (Derry y cols., 2013; Ong y cols., 2010).

En cuanto a los EI, su intensidad fue similar en pacientes que recibieron uno o más analgésicos no-opioides, destacando una menor sensación de indefensión con las combinaciones. Curiosamente, donde encontramos más diferencias fue en la frecuencia de aparición de los EI. Así, los pacientes que recibieron varios analgésicos no-opioides indicaron de manera relevante, una menor frecuencia global de EI, y también de indefensión, somnolencia y prurito. Este hallazgo sugiere un antagonismo entre analgésicos no-opioides para ciertos EI, hecho que ha sido observado por nuestro grupo en modelos de experimentación animal (Planas y cols., 2003).

Sobre la base de los datos publicados hasta la fecha, incluyendo los resultados del presente estudio, pensamos que en las PTR, sería recomendable proporcionar analgesia mediante la combinación de AA + AINE, evitando en lo posible la administración de opioides, que deberían ser utilizados a dosis bajas y/o como medicación de rescate. En casos de dolor muy intenso podrían administrarse dosis bajas de ketamina ya que potencia el efecto analgésico de los opioides, reduciendo de esta forma sus requerimientos, y como consecuencia la incidencia de algunos de sus EI (Bell y cols 2006). De hecho algunos estudios muestran que en pacientes intervenidos de PTR y rodilla, incluir ketamina en el protocolo de analgesia multimodal disminuye la intensidad del dolor postoperatorio, la hiperalgia secundaria y es posible que pueda prevenir (al menos en parte), la aparición de dolor crónico postquirúrgico (Martinez y cols., 2014; Parvizi y Bloomfield, 2013). Aunque los opioides siguen siendo los analgésicos más eficaces para el tratamiento del dolor postoperatorio intenso, sus EI (incluyendo la hiperalgia opioide), dificultan en algunos casos la recuperación postoperatoria, por lo que su uso debería estar limitado a pacientes que presentan dolor intenso y que no responde al tratamiento con fármacos no-opioides.

Además de la analgesia inducida por la administración de fármacos analgésicos, la analgesia regional periférica juega un papel relevante en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio en la PTR. En nuestro estudio, como parte del protocolo analgésico algunos pacientes recibieron un bloqueo nervioso periférico, de los nervios femoral y en ocasiones también del ciático. Los beneficios de los BNP han sido extensamente

## V. Discusión

investigados en distintos tipos de cirugía ortopédica (Barreveld y cols., 2013) y concretamente en las PTR (ver revisiones sistemáticas y meta-análisis de Chan y cols., 2014; Xu y cols., 2014; Paul y cols., 2010); su utilización está recomendada en diversas guías de tratamiento del dolor después de las PTR (Macintyre y cols., 2010; SFAR, 2009; Fischer y cols., 2008). Específicamente, los meta-análisis de Paul y cols. (2010) y Chan y cols. (2014), coinciden en sus conclusiones, mostrando que aplicar un BNP como parte del protocolo analgésico reduce el dolor postoperatorio en reposo y en movimiento tras la cirugía de PTR; concluyen también que los BNP disminuyen el dolor postoperatorio, al compararlos con la PCA-endovenosa con opioides, induciendo un ahorro de estos fármacos. Muestran también que los pacientes con BNP presentan un menor riesgo de sedación, náuseas y vómitos, y una mayor satisfacción con el tratamiento recibido. Chan y cols. (2014) proponen que los BNP provocan un mejor nivel de analgesia que los opioides orales, si bien no encontraron diferencias con la analgesia epidural ni con la infiltración de la herida quirúrgica. El meta-análisis más reciente sobre la eficacia de los BNP en las PTR ha sido publicado por Xu y cols. en 2014. Incluye 23 RCT y 1.571 participantes y muestra que los pacientes con un BNP y analgesia sistémica, presentan una menor intensidad de dolor a las 24, 48 y 72 horas después de la cirugía, que los pacientes que recibieron analgesia sistémica sola (sin bloqueo). También se ha descrito que los BNP podrían tener un efecto antiinflamatorio en la zona de la cirugía (Martin y cols., 2008) y reducir algunos EI como la sedación, el prurito, las náuseas y los vómitos (Richman y cols., 2006).

En nuestro estudio el 62% de los participantes recibieron un BNP, aunque debido a las características del cuestionario no conocemos si los bloqueos se llevaron a cabo mediante inyección única o infusión continua a través de un catéter; tampoco se registraron las dosis de los anestésicos locales utilizados. Sorprendentemente, los pacientes que recibieron un BNP no mostraron diferencias significativas en los resultados de dolor, en el consumo de analgésicos ni en la satisfacción con el tratamiento, tal y como muestran los meta-análisis comentados anteriormente.

Al evaluar el consumo de analgésicos, observamos que los pacientes con un BNP recibieron dosis similares de opioides; incluso recibieron una dosis significativamente mayor de morfina (aproximadamente 3 mg/día más). Hubo también un mayor número de pacientes con BNP que recibieron piritramida y tilidina (aunque en dosis similares), y menos oxicodona. No tenemos una explicación adecuada para explicar este fenómeno.

En cuanto a los EI, los pacientes que recibieron un BNP presentaron una menor intensidad de somnolencia y una menor intensidad y frecuencia de prurito. Las náuseas

también fueron menos intensas, pero con un tamaño del efecto pequeño. La menor somnolencia (sedación) de los pacientes con BNP, coincide con los resultados de Chan y cols. (2014), aunque nosotros no observamos diferencias en las náuseas como apuntan la mayoría de autores. Algunos autores (Chan y cols., 2014; Fischer y cols., 2008) señalan que es posible que la disminución de los EI esté relacionada con un menor consumo de analgésicos opioides, es decir que al utilizar un BNP se produce un ahorro de opioides. Sin embargo, esta explicación no puede aplicarse a nuestro estudio, puesto que los pacientes que recibieron un BNP consumieron dosis ligeramente mayores de morfina que los que habían recibido únicamente analgesia sistémica. El análisis de los fármacos y dosis administradas muestra que, en nuestro estudio, la aplicación de un BNP no disminuye el consumo de analgesia sistémica (opioides y no-opioides); el ligero aumento en el consumo de morfina no parece relevante y podría estar en relación a las deficiencias en el registro de las dosis. Para explicar las diferencias con los trabajos publicados, pensamos que es probable que en la práctica clínica diaria (pero no en los RCT), los pacientes intervenidos de PTR reciban el protocolo analgésico habitual para cirugía ortopédica (analgesia sistémica), y que además, en algunos casos, y por decisión del anestesiólogo o del Servicio, se administre además un BNP, sin que se modifiquen las dosis habituales de analgésicos del protocolo. Puesto que el consumo de analgésicos fue similar en ambos grupos (con y sin BNP), tampoco tenemos una explicación que justifique la disminución de EI observada en nuestro estudio.

Debido a las discrepancias observadas entre nuestros resultados y los publicados en la literatura sobre la eficacia analgésica de los BNP en las PTR, investigamos si el tipo de anestesia podría influir sobre la analgesia inducida por los BNP. La influencia del tipo de anestesia sobre la eficacia de los BNP en las PTR no ha sido estudiada hasta el momento y la guía PROSPECT (Fischer y cols., 2008) recomienda aplicar un BNP al finalizar la cirugía de PTR, independientemente del tipo de anestesia utilizada (AG o IT). El nuestro es el primer estudio observacional que ha investigado la relación entre el tipo de anestesia, el uso de BNP y su influencia sobre los resultados postoperatorios. Observamos que los pacientes intervenidos bajo AG y que recibieron un BNP presentaron una menor intensidad de peor dolor (1,0 puntos menos de media) y una menor frecuencia de EI (indefensión, náuseas, somnolencia y prurito) que los pacientes con AG pero sin BNP (Tablas 42 y 43). Por otra parte, en pacientes intervenidos bajo anestesia IT, nuestros resultados muestran que la aplicación de un BNP no mejoró las variables de dolor ni satisfacción, es decir, no provocó analgesia clínicamente efectiva. En estos pacientes la intensidad de los EI fue similar, tan solo la intensidad del prurito fue

## V. Discusión

menor (pacientes con anestesia IT + BNP). Concluimos por tanto, que los BNP en las PTR sólo benefician aquellos pacientes que han recibido AG.

No tenemos una explicación precisa del motivo por el cual nuestros pacientes con BNP no indicaron mejores resultados de dolor postoperatorio, como se esperaría al revisar la bibliografía. Tan solo podemos explicar los resultados mediante la naturaleza observacional del estudio, que refleja la práctica clínica habitual (hechos reales) sin influencias ni limitaciones externas. Por lo general, los RCT que han analizado el efecto de los BNP incluyen muestras con pocos pacientes y éstos se encuentran siempre bajo unas condiciones totalmente controladas (tipo de pacientes y técnicas analgésicas) que son distintas a las de la práctica clínica habitual. Teniendo en cuenta los escasos beneficios sobre el dolor postoperatorio que muestra nuestro análisis y que los BNP pueden inducir efectos adversos incluyendo lesión neuronal, movilización tardía y riesgo de caídas por culpa del bloqueo motor del cuádriceps (Ilfeld y cols., 2010), consideramos que los BNP no son indispensables para el adecuado manejo del dolor postoperatorio en la cirugía de PTR, y que sólo debieran ser utilizados en pacientes intervenidos bajo AG.

Otra técnica muy utilizada y que podría incrementar la analgesia en las PTR, es la infiltración de la herida quirúrgica con anestésicos locales. Aunque existen ciertas discrepancias sobre sus beneficios, y hay pocos estudios que muestren su eficacia disminuyendo los EI (ver revisiones de Banerjee y Rogers, 2014; Marques y cols., 2014; Kehlet y Andersen, 2011). En nuestra muestra tan solo el 16% de los pacientes recibieron una infiltración de la herida, que no modificó los resultados postoperatorios de dolor ni EI. Paradójicamente la infiltración aumentó significativamente la frecuencia de aparición de algunos EI como la indefensión, el prurito y la somnolencia. Este último EI podría estar en relación a la absorción de los anestésicos locales y paso de estos a la circulación sistémica, que pueden inducir un cierto grado de sedación o somnolencia. La influencia de la infiltración sobre los EI está poco estudiada, y tan solo Marques y cols. (2014) observaron que en los pacientes con infiltración la incidencia de náuseas y vómitos fue menor. Estos resultados no coinciden con los nuestros, y pensamos que son necesarios más estudios observacionales sobre los EI para poder sacar conclusiones válidas.

En cuanto a los resultados de dolor, en nuestro estudio no hemos podido observar los beneficios de la infiltración que apuntan las distintas revisiones y meta-análisis. Este hecho podría estar en relación a que la infiltración tan solo es efectiva durante 6-12 horas después de la cirugía (Banerjee y Rogers, 2014) y su efecto analgésico queda enmascarado por la analgesia sistémica (multimodal) administrada. Es decir, que en pacientes que reciben un protocolo de analgesia multimodal, la eficacia analgésica de la

infiltración es insuficiente para reducir el dolor de manera significativa a las 24 horas de la intervención. Por ello, pensamos que la infiltración de la herida quirúrgica con anestésicos locales no es indispensable tras una PTR ya que no aporta beneficios significativos en el postoperatorio.

Un aspecto fundamental del presente estudio ha sido investigar los factores de riesgo para sufrir un peor dolor moderado o intenso ( $\geq 4$ , NRS 0-10) después de una PTR. El concepto “dolor moderado” se ha interpretado como la intensidad o nivel de dolor en el que el paciente requiere tratamiento analgésico y según la mayoría de autores (Gerbershagen y cols., 2011; Dihle y cols., 2006; Palos y cols., 2006) se puede establecer a partir de los 4 puntos en una escala numérica de 0-10 (NRS). Los mismos autores sugieren que las puntuaciones de dolor por encima de 4 puntos tienen un efecto significativo sobre la actividad general del paciente, su estado de ánimo, la capacidad de movimiento y la calidad del sueño. Menos frecuente es considerar que el dolor es moderado a partir de los 3 puntos (Andersen y cols., 2009), por lo que en nuestro estudio nos ceñimos al punto de corte (*cutoff*) de 4 puntos en la escala NRS 0-10.

En nuestra muestra, un 72% de pacientes indicaron dolor moderado-intenso (4-10 puntos NRS) a pesar del tratamiento analgésico recibido, con una intensidad media de  $7,5 \pm 1,6$  puntos. Además, los pacientes con dolor moderado-intenso también presentaron peores resultados en intensidad y frecuencia de EI. En el grupo de pacientes con dolor moderado-intenso encontramos una mayor porcentaje de mujeres, de pacientes con dolor crónico preoperatorio, intervenidos bajo AG y que habían recibido opioides en algún momento del proceso (opioides crónicos antes de la cirugía y/o en el intra- y postoperatorio).

Según nuestro modelo multivariado, los factores de riesgo asociados a un dolor moderado-intenso fueron, en orden de importancia (valor del ORa): recibir opioides postoperatorios como analgésicos, sufrir dolor crónico antes de la intervención, recibir opioides crónicos y realizar la cirugía bajo anestesia general. Tal como hemos comentado, la etiología de estos factores podría estar en relación con la aparición de hiperalgesia y/o tolerancia opioide (Bot y cols., 2014) y a la sensibilización nociceptiva e hiperalgesia que produce el dolor osteoarticular crónico (Judge y cols., 2012; Liu y cols., 2012; Ip y cols., 2009). Al comparar nuestros resultados con los obtenidos por otros grupos, Gerbershagen y cols. (2014) obtuvieron un *odds ratio* menor (ORa= 1,14) al obtenido en nuestro análisis (ORc=2,38 y ORa=2,58); la principal diferencia se debe a que Gerbershagen y cols. examinaron la asociación con una intensidad de dolor  $\geq 7$  puntos mientras que en nuestro estudio el punto de corte fueron 4 puntos (NRS 0-10).

## V. Discusión

El último aspecto evaluado en nuestro estudio fue la satisfacción del paciente con el tratamiento recibido. Esta variable se considera un indicador común para la medición de la calidad en la asistencia sanitaria. La satisfacción afecta los resultados clínicos y se puede ver influida por muchos factores tales como la comunicación con los médicos y enfermeras, la capacidad de respuesta del personal del hospital, el tratamiento del dolor, la información acerca de los medicamentos, el estado de limpieza del hospital, la tranquilidad del ambiente hospitalario, etc. (Jao y cols., 2011).

En el presente estudio, los pacientes con dolor moderado-intenso indicaron un nivel menor de satisfacción (8 puntos de mediana) y de participación en las decisiones sobre el tratamiento (8 puntos de mediana), que los pacientes con dolor leve, que indicaron 10 puntos y 9 puntos para la satisfacción y la participación, respectivamente. Un estudio reciente (Schwenkglenks y cols., 2014) utilizando la base de datos Pain-Out, analizó la satisfacción en una muestra de aproximadamente 17.000 pacientes de 14 países, intervenidos de diversos tipos de cirugías, incluyendo PTR. El estudio muestra que la correlación entre satisfacción y peor dolor es pequeña, en cambio la correlación es mayor entre la satisfacción y la sensación de alivio. Estos resultados coinciden aproximadamente con nuestro análisis ya que la correlación de la satisfacción con el peor dolor fue débil ( $r=-0,327$ ) y con el porcentaje de alivio moderada ( $r=0,519$ ). Además en nuestro estudio, como cabría esperar, los pacientes con dolor moderado-intenso hubiesen preferido recibir más tratamiento analgésico y también más información sobre el mismo que los pacientes con dolor leve, que prácticamente no desearon recibir más analgésicos. Pensamos que es importante que los pacientes evalúen positivamente el tratamiento recibido, pero dado que la variable satisfacción generalmente está muy bien valorada se debería buscar una manera alternativa que nos permitiera establecer la conformidad con el tratamiento y la calidad de la asistencia clínica recibida (Jao y cols., 2011; Carlson y cols., 2003; Myles y cols., 2000). Para optimizar la satisfacción del paciente no basta con reducir la intensidad del dolor, sino es preciso facilitar la comunicación entre el paciente y el personal sanitario, dar información suficiente y comprensible, y animar al paciente a que participe en la toma de decisiones sobre su tratamiento.

En resumen, los pacientes intervenidos de PTR cuyos datos han sido analizados en el presente estudio, reciben los tratamientos analgésicos/anestésicos recomendados basados en la evidencia clínica actual; aun así estos pacientes sufren de un dolor postoperatorio cuya intensidad es moderada-intensa, indicando que los tratamientos actuales son insuficientes o inadecuados. Existe por tanto margen para mejorar los

resultados postoperatorios en las PTR, controlando los factores de riesgo detectados por diversos autores así como por nosotros mismos. Como más relevante, sería necesario aliviar el dolor crónico antes de la cirugía, evitando la administración continuada de opioides. Para ello sugerimos utilizar un protocolo basado en la administración de analgésicos no-opioides (antitérmico-analgésicos AAs), asociados a gabapentinoides y/o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina. Dado que la anestesia general es un factor de riesgo para sufrir dolor moderado-intenso en el postoperatorio, proponemos que los pacientes sean intervenidos bajo anestesia regional (intratecal). Además, siendo los opioides postoperatorios el principal factor de riesgo para sufrir dolor moderado-intenso sería recomendable utilizar analgesia multimodal mediante la combinación de AAs, AINEs, gabapentinoides, y en ocasiones técnicas regionales, evitando el uso de opioides siempre que sea posible o bien utilizarlos a dosis bajas o como medicación de rescate. En nuestro estudio no hemos podido observar una ventaja significativa en cuanto la aplicación de un BNP o infiltración de la herida, por tanto no podemos recomendar su utilización. Un caso particular serían los pacientes intervenidos bajo AG que sí se ven ligeramente beneficiados por la administración de los BNP.

Las recomendaciones sobre los tratamientos analgésicos basadas en la observación de la práctica clínica pueden mejorar la calidad de la atención sanitaria, proporcionando protocolos de tratamiento del dolor específicos para cada procedimiento quirúrgico.



## VI. CONCLUSIONES

1. La calidad y el número de datos válidos registrados nos lleva a concluir que la metodología de Pain-Out es adecuada para alcanzar los objetivos del estudio.
2. Los pacientes del estudio (n=969) presentaron una edad media de  $68\pm 11$  años, un IMC de  $30\pm 6$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad), siendo el 62% mujeres.
3. De media, los pacientes indicaron un peor dolor de  $6,0\pm 2,9$  puntos, una frecuencia global de EI de 98% y una satisfacción de  $8,1\pm 2,3$ . El 72% de pacientes presentó un peor dolor de  $7,5\pm 1,6$  puntos.
4. La intensidad del peor dolor es representativa de los demás resultados asociados al dolor. No existe correlación entre el dolor y la satisfacción o los EI.
5. El sexo no influye en la intensidad del dolor percibido, aunque las mujeres presentan más náuseas, somnolencia y mareo. La edad y el IMC no influyen sobre los resultados postoperatorios.
6. Las comorbilidades preoperatorias no influyen sobre los resultados postoperatorios; las cardiovasculares fueron las más frecuentes (57% de la muestra).
7. El dolor crónico previo a la cirugía (86% de pacientes) no influye sobre el dolor postoperatorio, aunque aumenta la indefensión. Su tratamiento con opioides crónicos (12% de pacientes), no mejora el dolor crónico de la rodilla, pero aumenta el dolor y los EI en el postoperatorio. Concluimos que los opioides crónicos no deben ser utilizados en pacientes con patología osteoarticular de la rodilla.
8. La premedicación anestésica mejora significativamente los resultados de dolor y disminuye la intensidad y frecuencia de varios EI (indefensión, somnolencia y prurito).
9. La anestesia intratecal disminuye el tiempo con dolor intenso y la frecuencia de indefensión en el postoperatorio. Los opioides durante la cirugía (82% de los pacientes) no modifican los resultados postoperatorios. En pacientes intervenidos bajo anestesia general, el sufentanilo proporciona los mejores resultados. Concluimos que la intervención de PTR debería ser realizada bajo anestesia intratecal.
10. Los BNP (utilizados en el 62% de la muestra) no reducen el consumo de analgésicos, aunque mejoran el dolor y los EI en pacientes anestesiados bajo AG. Concluimos que es necesario revisar y modificar el uso de BNP en la práctica clínica habitual de las PTR. La

## VI. Conclusiones

infiltración de la herida quirúrgica aumenta los EI (somnolencia, prurito, indefensión) sin mejorar la analgesia, por lo que no estaría indicada en las PTR.

11. La analgesia multimodal se administró al 94% de pacientes, con una media de 3,3 analgésicos distintos; no existe correlación entre el número de analgésicos y la analgesia obtenida. La combinación más frecuente fue opioide + AA + AINE (45% casos), tal como recomiendan las guías internacionales.

12. El 82% de pacientes recibió opioides como parte del protocolo analgésico postoperatorio, siendo la morfina (55%) y el tramadol (23%), los más utilizados; la dosis media fue  $16 \pm 13$  mg/día (de equivalentes de morfina IV). Los pacientes que recibieron opioides postoperatorios presentaron mayor dolor y frecuencia de EI. Resultados similares fueron obtenidos al analizar la influencia de la administración de opioides en cualquier momento del proceso (pre-, intra- y postoperatorio; 96% de los pacientes). Concluimos que los opioides fueron administrados a pacientes con dolor intenso, sin que podamos demostrar si los opioides presentan (o no) un efecto pronociceptivo.

13. Los analgésicos no-opioides individualmente o combinados entre sí (paracetamol, administrado al 76% de los pacientes; ketoprofeno, 30%; metamizol, 30%) mejoran los resultados de dolor, y disminuyen los EI. Sugerimos el uso de analgesia multimodal utilizando combinaciones de analgésicos no-opioides.

14. La correlación entre la intensidad del dolor y la satisfacción es débil, y muy débil con la participación en la toma de decisiones. Nuestros pacientes valoraron la satisfacción con el tratamiento recibido de manera muy favorable ( $8,1 \pm 2,3$  puntos).

15. Los pacientes con dolor moderado-intenso son mayoritariamente mujeres (64%) con dolor crónico preoperatorio, intervenidos bajo AG y que han recibido opioides en algún momento del proceso. En el postoperatorio presentan más EI y menor satisfacción.

16. Los factores de riesgo para sufrir dolor moderado-intenso postoperatorio son: el dolor crónico y los opioides crónicos preoperatorios, realizar la cirugía bajo anestesia general y el uso de opioides en el postoperatorio.





## VII. BIBLIOGRAFÍA

Abdallah, F.W., y Brull, R. (2011). Is sciatic nerve block advantageous when combined with femoral nerve block for postoperative analgesia following total knee arthroplasty? A systematic review. *Reg. Anesth. Pain Med.* 36, 493-498.

Akobeng, A.K. (2005). Understanding randomised controlled trials. *Arch. Dis. Child.* 90, 840-844.

Alagol, A., Calpur, O.U., Usar, P.S., Turan, N., y Pamukcu, Z. (2005). Intraarticular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicam, morphine and bupivacaine. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* 13, 658-663.

Al-Hasani, R., y Bruchas, M.R. (2011). Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology* 115, 1363-1381.

Aliaga, L., Baños, J., Barutell, C., Mollet, J., y A Rodríguez de la Serna (2002). Ensayos clínicos con analgésicos. In *Tratamiento del dolor: teoría y práctica*, (Barcelona: MRC), pp. 137-148.

Allen, N.J., y Barres, B.A. (2009). Neuroscience: Glia more than just brain glue. *Nature* 457, 675-677.

Altman, D.G., y Bland, J.M. (2007). Missing data. *BMJ* 334, 424-424.

AMDG (2010). The Opioid Dosing Guideline for Chronic non-cancer Pain, 2010 update. Washington State Agency Medical Directors' Group (AMDG).

Amendola, L., Dallari, D., Tigani, D., y Fosco, M. (2012). History of Condylar Total Knee Arthroplasty. In *Recent Advances in Hip and Knee Arthroplasty*, (INTECH Open Access Publisher),.

American Pain Society (2008). Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 6th ed. Glenview, IL: American Pain Society.

Anastase, D.M., Cionac Florescu, S., Munteanu, A.M., Ursu, T., y Stoica, C.I. (2014). Analgesic Techniques in Hip and Knee Arthroplasty: From the Daily Practice to Evidence-Based Medicine. *Anesthesiol. Res. Pract.* 2014.

Andersen, L.Ø., y Kehlet, H. (2014). Analgesic efficacy of local infiltration analgesia in hip and knee arthroplasty: a systematic review. *Br. J. Anaesth.*

Andersen, L.Ø., Gaarn-Larsen, L., Kristensen, B.B., Husted, H., Otte, K.S., y Kehlet, H. (2009). Subacute pain and function after fast-track hip and knee arthroplasty. *Anaesthesia* 64, 508-513.

Anderson, B.J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr. Anaesth.* 18, 915-921.

Andreae, M.H., y Andreae, D.A. (2012). Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 10, CD007105.

Angst, M.S., y Clark, J.D. (2006). Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 104, 570-587.

## VII. Bibliografía

ANZCA (2010). Acute Pain Management: Scientific Evidence. In Acute Pain Management: Scientific Evidence, p. 196.

Apfel, C.C., Turan, A., Souza, K., Pergolizzi, J., y Hornuss, C. (2013). Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 154, 677-689.

Apfelbaum, J.L., Chen, C., Mehta, S.S., y Gan, T.J. (2003). Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth. Analg.* 97, 534-540.

Aubrun, F., Mazoit, J.-X., y Riou, B. (2012). Postoperative intravenous morphine titration. *Br. J. Anaesth.* 108, 193-201.

Azevedo, F.A.C., Carvalho, L.R.B., Grinberg, L.T., Farfel, J.M., Ferretti, R.E.L., Leite, R.E.P., Jacob Filho, W., Lent, R., y Herculano-Houzel, S. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J. Comp. Neurol.* 513, 532-541.

Banerjee, P. (2014). The efficacy of multimodal high-volume wound infiltration in primary total knee replacement in facilitating immediate post-operative pain relief and attainment of early rehabilitation milestones. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. Orthopédie Traumatol.* 24, 571-577.

Banerjee, P., y Rogers, B.A. (2014). Systematic review of high-volume multimodal wound infiltration in total knee arthroplasty. *Orthopedics* 37, 403-412.

Barbanoj, M.J., Antonijooan, R.M., y Gich, I. (2001). Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin. Pharmacokinet.* 40, 245-262.

Barker, M.J., Greenwood, K.M., Jackson, M., y Crowe, S.F. (2004). Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 18, 37-48.

Baron, R. (2006). Mechanisms of Disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2, 95-106.

Barreveld, A., Witte, J., Chahal, H., Durieux, M.E., y Strichartz, G. (2013). Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. *Anesth. Analg.* 116, 1141-1161.

Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., y Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 139, 267-284.

Bauer, K.P., Dom, P.M., Ramirez, A.M., y O'Flaherty, J.E. (2004). Preoperative intravenous midazolam: benefits beyond anxiolysis. *J. Clin. Anesth.* 16, 177-183.

Begg C, Cho M, y Eastwood S (1996). Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: The consort statement. *JAMA* 276, 637-639.

Bekelman JE, Li Y, y Gross CP (2003). Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: A systematic review. *JAMA* 289, 454-465.

Bell, R.F., Dahl, J.B., Moore, R.A., y Kalso, E. (2006). Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004603.

- Benemei, S., Nicoletti, P., Capone, J.G., y Geppetti, P. (2009). CGRP receptors in the control of pain and inflammation. *Curr. Opin. Pharmacol.* 9, 9-14.
- Benjamin, C., y Zieve, D. (2013). Knee joint replacement. A.D.A.M. Medical Encyclopedia. Disponible en: [www.nlm.nih.gov/medlineplus/kneereplacement.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/kneereplacement.html).
- Benson, K., y Hartz, A.J. (2000). A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials. *N. Engl. J. Med.* 342, 1878-1886.
- Bhandari, M., Busse, J.W., Jackowski, D., Montori, V.M., Schünemann, H., Sprague, S., Mears, D., Schemitsch, E.H., Heels-Ansdell, D., y Devereaux, P.J. (2004). Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *Can. Med. Assoc. J.* 170, 477-480.
- Bijlsma, J.W., Berenbaum, F., y Lafeber, F.P. (2011). Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet* 377, 2115-2126.
- Bijur, P.E., Latimer, C.T., y Gallagher, E.J. (2003). Validation of a Verbally Administered Numerical Rating Scale of Acute Pain for Use in the Emergency Department. *Acad. Emerg. Med.* 10, 390-392.
- Bond, M., Charlton, J., y Woolf, C. (1991). American Pain Society Committee on Quality Assurance Standards: American Pain Society quality assurance standards for the relief of acute pain and cancer pain. In *Proceedings of the VIth World Congress on Pain*, (Seattle, WA: IASP Press), pp. 185-188.
- Bonnin, M.P., Basigliani, L., y Archbold, H.A.P. (2011). What are the factors of residual pain after uncomplicated TKA? *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* 19, 1411-1417.
- Bot, A.G.J., Bekkers, S., Arnstein, P.M., Smith, R.M., y Ring, D. (2014). Opioid Use After Fracture Surgery Correlates With Pain Intensity and Satisfaction With Pain Relief. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1-8.
- Botti, M., Khaw, D., Jørgensen, E.B., Rasmussen, B., Hunter, S., y Redley, B. (2015). Cross-Cultural Examination of the Structure of the Revised American Pain Society Patient Outcome Questionnaire (APS-POQ-R). *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 16, 727-740.
- Botting, R.M. (2000). Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase 3? *Clin. Infect. Dis.* 31, S202-S210.
- Boulkedid, R., Abdoul, H., Loustau, M., Sibony, O., y Alberti, C. (2011). Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One* 6, e20476.
- Bourne, R.B., Chesworth, B.M., Davis, A.M., Mahomed, N.N., y Charron, K.D.J. (2010). Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin. Orthop.* 468, 57-63.
- Bradesi, S. (2010). Role of spinal cord glia in the central processing of peripheral pain perception. *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 22, 499-511.
- Bramlett, K., Onel, E., Viscusi, E.R., y Jones, K. (2012). A randomized, double-blind, dose-ranging study comparing wound infiltration of DepoFoam bupivacaine, an extended-release liposomal bupivacaine, to bupivacaine HCl for postsurgical analgesia in total knee arthroplasty. *The Knee* 19, 530-536.

## VII. Bibliografía

Brand, R.A., Mont, M.A., y Manring, M.M. (2011). Biographical Sketch: Themistocles Gluck (1853-1942). *Clin. Orthop.* 469, 1525-1527.

Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., y Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 10, 287-333.

Breivik, H., Borchgrevink, P.C., Allen, S.M., Rosseland, L.A., Romundstad, L., Hals, E.K.B., Kvarstein, G., y Stubhaug, A. (2008). Assessment of pain. *Br. J. Anaesth.* 101, 17-24.

Brennan, T.J. (2011). Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 152, S33-S40.

Brill, S., y Plaza, M. (2004). Non-narcotic adjuvants may improve the duration and quality of analgesia after knee arthroscopy: a brief review. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* 51, 975-978.

Bunnett, N.W., y Cottrell, G.S. (2010). Trafficking and signaling of G protein-coupled receptors in the nervous system: implications for disease and therapy. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 9, 539-556.

Burns, L.C., Ritvo, S.E., Ferguson, M.K., Clarke, H., Seltzer, Z. 'ev, y Katz, J. (2015). Pain catastrophizing as a risk factor for chronic pain after total knee arthroplasty: a systematic review. *J. Pain Res.* 8, 21-32.

Busch, C.A., Shore, B.J., Bhandari, R., Ganapathy, S., MacDonald, S.J., Bourne, R.B., Rorabeck, C.H., y McCalden, R.W. (2006). Efficacy of periarticular multimodal drug injection in total knee arthroplasty. A randomized trial. *J. Bone Joint Surg. Am.* 88, 959-963.

Butour, J.L., Moisand, C., Mazarguil, H., Mollereau, C., y Meunier, J.C. (1997). Recognition and activation of the opioid receptor-like ORL 1 receptor by nociceptin, nociceptin analogs and opioids. *Eur. J. Pharmacol.* 321, 97-103.

Buvanendran, A., y Kroin, J.S. (2007). Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 21, 31-49.

Buvanendran, A., y Kroin, J.S. (2009). Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 22, 588-593.

Buvanendran, A., Kroin, J.S., Della Valle, C.J., Kari, M., Moric, M., y Tuman, K.J. (2010). Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth. Analg.* 110, 199-207.

Cabañero, D., Célérier, E., García-Nogales, P., Mata, M., Roques, B.P., Maldonado, R., y Puig, M.M. (2009a). The pro-nociceptive effects of remifentanil or surgical injury in mice are associated with a decrease in delta-opioid receptor mRNA levels: Prevention of the nociceptive response by on-site delivery of enkephalins. *Pain* 141, 88-96.

Cabañero, D., Campillo, A., Célérier, E., Romero, A., y Puig, M.M. (2009b). Pronociceptive Effects of Remifentanil in a Mouse Model of Postsurgical Pain: Effect of a Second Surgery. *Anesthesiology* 111, 1334-1345.

Campillo, A., González-Cuello, A., Cabañero, D., Garcia-Nogales, P., Romero, A., Milanés, M.V., Laorden, M.L., y Puig, M.M. (2010). Increased spinal dynorphin levels and

phospho-extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 and c-Fos immunoreactivity after surgery under remifentanil anesthesia in mice. *Mol. Pharmacol.* 77, 185-194.

Campillo, A., Cabañero, D., Romero, A., García-Nogales, P., y Puig, M.M. (2011). Delayed postoperative latent pain sensitization revealed by the systemic administration of opioid antagonists in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 657, 89-96.

Carlson, J., Youngblood, R., Dalton, J.A., Blau, W., y Lindley, C. (2003). Is Patient Satisfaction a Legitimate Outcome of Pain Management? *J. Pain Symptom Manage.* 25, 264-275.

Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., y Beard, D.J. (2012). Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.

Cassuto, J., Sinclair, R., y Bonderovic, M. (2006). Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 50, 265-282.

Catalani, B., Hamilton, C.S., Herron, E.W., Urman, R.D., Fox, C.J., y Kaye, A.D. (2014). Psychiatric agents and implications for perioperative analgesia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 28, 167-181.

Catella-Lawson, F., McAdam, B., Morrison, B.W., Kapoor, S., Kujubu, D., Antes, L., Lasseter, K.C., Quan, H., Gertz, B.J., y FitzGerald, G.A. (1999). Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 289, 735-741.

Catterall, W.A., y Mackie, K. (2011). Chapter 20. Local Anesthetics. In Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics, L.S. Goodman, L.L. Brunton, B. Chabner, y B.C. Knollmann, eds. (New York: McGraw-Hill), pp. 565-582.

Caumo, W., Schmidt, A.P., Schneider, C.N., Bergmann, J., Iwamoto, C.W., Adamatti, L.C., Bandeira, D., y Ferreira, M.B.C. (2002). Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 46, 1265-1271.

Célérier, E., González, J.R., Maldonado, R., Cabañero, D., y Puig, M.M. (2006). Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology* 104, 546-555.

Chan, E., Fransen, M., Parker, D.A., Assam, P.N., y Chua, N. (2014). Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5, CD009941.

Chan, E.Y., Blyth, F.M., Nairn, L., y Fransen, M. (2013). Acute postoperative pain following hospital discharge after total knee arthroplasty. *Osteoarthritis Cartilage* 21, 1257-1263.

Chaparro, L.E., Smith, S.A., Moore, R.A., Wiffen, P.J., y Gilron, I. (2013). Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 7, CD008307.

Chen, W., y Marvizón, J.C.G. (2009). Acute inflammation induces segmental, bilateral, supraspinally mediated opioid release in the rat spinal cord, as measured by mu-opioid receptor internalization. *Neuroscience* 161, 157-172.

## VII. Bibliografía

Chen, L.J., Zhang, F.G., Li, J., Song, H.X., Zhou, L.B., Yao, B.C., Li, F., y Li, W.C. (2010). Expression of calcitonin gene-related peptide in anterior and posterior horns of the spinal cord after brachial plexus injury. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* 17, 87-91.

Chen, Y.C., Wu, J.C., Haschler, I., Majeed, A., Chen, T.J., y Wetter, T. (2011). Academic Impact of a Public Electronic Health Database: Bibliometric Analysis of Studies Using the General Practice Research Database. *PLoS ONE* 6.

Chia, Y.Y., Liu, K., Wang, J.J., Kuo, M.C., y Ho, S.T. (1999). Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* 46, 872-877.

Chiechio, S., Copani, A., Melchiorri, D., Canudas, A.M.T., Storto, M., Calvani, M., Nicolai, R., y Nicoletti, F. (2004). Metabotropic receptors as targets for drugs of potential use in the treatment of neuropathic pain. *J. Endocrinol. Invest.* 27, 171-176.

Chou, R., Fanciullo, G.J., Fine, P.G., Adler, J.A., Ballantyne, J.C., Davies, P., Donovan, M.I., Fishbain, D.A., Foley, K.M., Fudin, J., y cols. (2009). Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 10, 113-130.

Chu, L.F., Angst, M.S., y Clark, D. (2008). Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin. J. Pain* 24, 479-496.

Clarke, H., Pereira, S., Kennedy, D., Gilron, I., Katz, J., Gollish, J., y Kay, J. (2009). Gabapentin decreases morphine consumption and improves functional recovery following total knee arthroplasty. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc. J. Société Can. Pour Trait. Douleur* 14, 217-222.

Clarke, H., Bonin, R.P., Orser, B.A., Englesakis, M., Wijeyesundera, D.N., y Katz, J. (2012). The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth. Analg.* 115, 428-442.

Cleeland, C.S., y Ryan, K.M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann. Acad. Med. Singapore* 23, 129-138.

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates).

Cohen, S.P., y Mao, J. (2014). Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 348, f7656-f7656.

Concato, J., Shah, N., y Horwitz, R.I. (2000). Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs. *N. Engl. J. Med.* 342, 1887-1892.

CORDIS (2015). Improvement in Postoperative PAIN OUTcome. Project reference: 223590. Funded under: FP7-HEALTH. ([http://cordis.europa.eu/project/rcn/89477\\_en](http://cordis.europa.eu/project/rcn/89477_en)).

Coutaux, A., Adam, F., Willer, J.-C., y Le Bars, D. (2005). Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 72, 359-371.

Craig, A.D.B. (2003). Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 26, 1-30.

- Culliford, D.J., Maskell, J., Beard, D.J., Murray, D.W., Price, A.J., y Arden, N.K. (2010). Temporal trends in hip and knee replacement in the United Kingdom 1991 TO 2006. *J. Bone Joint Surg. Br.* *92-B*, 130-135.
- Dauri, M., Faria, S., Gatti, A., Celidonio, L., Carpenedo, R., y Sabato, A.F. (2009). Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr. Drug Targets* *10*, 716-733.
- Davies, N.M., Good, R.L., Roupe, K.A., y Yáñez, J.A. (2004). Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error?--Not as easy as 1, 2, 3. *J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Société Can. Sci. Pharm.* *7*, 217-226.
- Day, S.J., y Altman, D.G. (2000). Blinding in clinical trials and other studies. *BMJ* *321*, 504.
- De Cosmo, G., Congedo, E., Lai, C., Primieri, P., Dottarelli, A., y Aceto, P. (2008). Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *Clin. J. Pain* *24*, 399-405.
- Deeks, J.J., Smith, L.A., y Bradley, M.D. (2002). Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* *325*, 619.
- De Kock, M.F., y Lavand'homme, P.M. (2007). The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* *21*, 85-98.
- Delucchi, K.L., y Bostrom, A. (2004). Methods for analysis of skewed data distributions in psychiatric clinical studies: working with many zero values. *Am. J. Psychiatry* *161*, 1159-1168.
- Derry, C.J., Derry, S., y Moore, R.A. (2013). Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* *6*, CD010210.
- Devane, D., Begley, C.M., y Clarke, M. (2004). How many do I need? Basic principles of sample size estimation. *J. Adv. Nurs.* *47*, 297-302.
- Dick, I.E., Brochu, R.M., Purohit, Y., Kaczorowski, G.J., Martin, W.J., y Priest, B.T. (2007). Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* *8*, 315-324.
- Dihle, A., Helseth, S., Paul, S.M., y Miaskowski, C. (2006). The exploration of the establishment of cutpoints to categorize the severity of acute postoperative pain. *Clin. J. Pain* *22*, 617-624.
- Di Stefano, G., La Cesa, S., Biasiotta, A., Leone, C., Pepe, A., Cruccu, G., y Truini, A. (2012). Laboratory tools for assessing neuropathic pain. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* *33 Suppl 1*, S5-S7.
- D'Mello, R., y Dickenson, A.H. (2008). Spinal cord mechanisms of pain. *Br. J. Anaesth.* *101*, 8-16.
- Downie, W.W., Leatham, P.A., Rhind, V.M., Wright, V., Branco, J.A., y Anderson, J.A. (1978). Studies with pain rating scales. *Ann. Rheum. Dis.* *37*, 378-381.

## VII. Bibliografía

Drewes, A.M., Jensen, R.D., Nielsen, L.M., Droney, J., Christrup, L.L., Arendt-Nielsen, L., Riley, J., y Dahan, A. (2013). Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75, 60-78.

Du, B.-X., Song, Z.-M., Wang, K., Zhang, H., Xu, F.-Y., Zou, Z., y Shi, X.-Y. (2013). Butorphanol prevents morphine-induced pruritus without increasing pain and other side effects: a systematic review of randomized controlled trials. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* 60, 907-917.

Duflo, F., Boselli, E., Ryvlin, P., y Chassard, D. (2005). Spinal muscarinic and nicotinic subtypes activated by clonidine in postincisional pain. *Anesthesiology* 103, 1253-1258.

Durlak, J.A. (2009). How to Select, Calculate, and Interpret Effect Sizes. *J. Pediatr. Psychol.* 34, 917-928.

Ebrahimpour, P.B., Do, H.T., Bornstein, L.J., y Westrich, G.H. (2011). Relationship between demographic variables and preoperative pain and disability in 5945 total joint arthroplasties at a single institution. *J. Arthroplasty* 26, 133-137.e1.

Eguchi, M. (2004). Recent advances in selective opioid receptor agonists and antagonists. *Med. Res. Rev.* 24, 182-212.

Eisenach, J.C., Hood, D.D., y Curry, R. (1998). Intrathecal, but not intravenous, clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers. *Anesth. Analg.* 87, 591-596.

Eisenberg, E., Marinangeli, F., Birkhahm, J., Paladín, A., y G Varrassi (2005). Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clin Update* 13, 1-4.

Eisinga, R., Grotenhuis, M., y Pelzer, B. (2013). The reliability of a two-item scale: Pearson, Cronbach, or Spearman-Brown? *Int. J. Public Health* 58, 637-642.

El-Kouhen, O., Lehto, S.G., Pan, J.B., Chang, R., Baker, S.J., Zhong, C., Hollingsworth, P.R., Mikusa, J.P., Cronin, E.A., Chu, K.L., y cols. (2006). Blockade of mGluR1 receptor results in analgesia and disruption of motor and cognitive performances: effects of A-841720, a novel non-competitive mGluR1 receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 149, 761-774.

Epker, J. (2013). Psychometric methods for measuring pain. *Clin. Neuropsychol.* 27, 30-48.

Eriksen, J., Sjøgren, P., Bruera, E., Ekholm, O., y Rasmussen, N.K. (2006). Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain* 125, 172-179.

Essving, P., Axelsson, K., Kjellberg, J., Wallgren, Ö., Gupta, A., y Lundin, A. (2009). Reduced hospital stay, morphine consumption, and pain intensity with local infiltration analgesia after unicompartmental knee arthroplasty. *Acta Orthop.* 80, 213-219.

Ettorchi-Tardy, A., Levif, M., y Michel, P. (2012). Benchmarking: A Method for Continuous Quality Improvement in Health. *Healthc. Policy* 7, e101-e119.

Evans, M.S., Lysakowski, C., y Tramèr, M.R. (2008). Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br. J. Anaesth.* 101, 610-617.

Ewald, F.C. (1989). The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. *Clin. Orthop.* 9-12.

- Farrar, J.T., Pritchett, Y.L., Robinson, M., Prakash, A., y Chappell, A. (2010). The clinical importance of changes in the 0 to 10 numeric rating scale for worst, least, and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* *11*, 109-118.
- Fechner, J., Ihmsen, H., Schüttler, J., y Jeleazcov, C. (2013). The impact of intra-operative sufentanil dosing on post-operative pain, hyperalgesia and morphine consumption after cardiac surgery. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* *17*, 562-570.
- Feibel, R.J., Dervin, G.F., Kim, P.R., y Beaulé, P.E. (2009). Major complications associated with femoral nerve catheters for knee arthroplasty: a word of caution. *J. Arthroplasty* *24*, 132-137.
- Feria, M. (2008). Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. In *Farmacología humana*, J. Flórez, ed. (Amsterdam: Elsevier Masson), 421-456.
- Ferreira-Valente, M.A., Pais-Ribeiro, J.L., y Jensen, M.P. (2011). Validity of four pain intensity rating scales. *PAIN* *152*, 2399-2404.
- Fields, H. (2004). State-dependent opioid control of pain. *Nat. Rev. Neurosci.* *5*, 565-575.
- Finnerup, N.B., Sindrup, S.H., y Jensen, T.S. (2010). The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *PAIN* *150*, 573-581.
- Fischer, H.B.J., Simanski, C.J.P., Sharp, C., Bonnet, F., Camu, F., Neugebauer, E. a. M., Rawal, N., Joshi, G.P., Schug, S.A., y Kehlet, H. (2008). A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia* *63*, 1105-1123.
- Fletcher, D., y Martinez, V. (2014). Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* *112*, 991-1004.
- Fowler, S.J., Symons, J., Sabato, S., y Myles, P.S. (2008). Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br. J. Anaesth.* *100*, 154-164.
- Frampton, C.L., y Hughes-Webb, P. (2011). The Measurement of Pain. *Clin. Oncol.* *23*, 381-386.
- Freyenhagen, R., Geisslinger, G., y Schug, S.A. (2013). Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* *346*, f2937.
- Gagliese, L., y Melzack, R. (2000). Age differences in nociception and pain behaviours in the rat. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *24*, 843-854.
- Galer, B., Gammaitoni, A., y Alvarez, N. (2003). Neurology. In *XIV Pain*, D. Dale, y D. Federman, eds. (New York, NY: WebMD Scientific American Medicine. WebMD Corporation).
- Gan, T.J. (2006). Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* *102*, 1884-1898.
- Garcia-Larrea, L. (2012). Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* *42*, 187-197.

## VII. Bibliografía

Garcia-Lopez, J. (2011). Comunicación oral: Comparación de dos métodos para la recogida de datos clínicos utilizando el cuestionario Pain-Out (base de datos europea para la gestión del dolor postoperatorio). (Madrid, España).

Garcia-Lopez, J. (2013). ¿Mejoran los bloqueos periféricos la analgesia después de las PTR? Resultados preliminares utilizando los cuestionarios Pain-Out. Comunicación Oral. XXXI Congreso Nacional de la SEDAR (Málaga, Spain).

Garcia-Lopez, J., y Puig, M. (2011). Benchmarking en la atención sanitaria. In Implantación y desarrollo de la gestión por procesos en una unidad de dolor agudo postoperatorio, (Madrid: MRA Ediciones S.L., Área Científica Menarini), p. 275.

Garcia-Lopez, J., Domingo Vicent, F., Montes, P.A., Dürsteler, C., y Puig, M.M. (2011a). Comparison of 2 methods of clinical data collection, one using the PAINOUT questionnaire (a European database for the management of postoperative pain). *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 58, 273-278.

Garcia-Lopez, J., Montes, A., Dürsteler, C., Gallart, L., Romero, A., y Puig, M.M. (2011b). Poster T300: Postoperative pain outcome after total knee replacement (TKR) using Pain-Out self-administered questionnaires. (Hamburgo, Alemania).

Garcia-Lopez, J., Montes, A., Dürsteler, C., Gallart, L., Romero, A., y Puig, M.M. (2011c). Poster: Base de datos de pacientes con dolor postoperatorio: Resultados preliminares del Proyecto Pain-Out. (Madrid, España).

Garcia-Lopez, J., Komann, M., Dürsteler, C., Zaslansky, R., Meissner, W., y Puig, M.M. (2012a). Poster: Do peripheral nerve blocks after TKR improve outcomes in daily clinical practise? Results from 11 European hospitals using the Pain-Out self-administered questionnaire. (Milán, Italia).

Garcia-Lopez, J., Komann, M., Dürsteler, C., Zaslansky, R., Meissner, W., y Puig, M.M. (2012b). Poster: Evaluación del dolor postoperatorio en prótesis total de rodilla (PTR) utilizando el cuestionario Pain-Out. Resultados obtenidos en el Hospital Del Mar de Barcelona durante 2010-2011. (Barcelona, España).

Garcia-Lopez, J., Montes, A., Sadurní, M., y Puig, M.M. (2013a). Poster-629: Dolor postoperatorio después de prótesis total de rodilla (PTR) en 4 hospitales del Proyecto Pain-Out International-España (POI-E). (Málaga, Spain).

Garcia-Lopez, J., Montes, A., Sadurní, M., y Puig, M.M. (2013b). Poster-786: Consumo de analgésicos en los servicios de Cirugía General y Traumatología Ortopédica en seis hospitales del Proyecto Pain-Out International-España (POI-E). (Málaga, Spain).

Garcia-Lopez, J., Montes, A., Sadurní, M., y Puig, M.M. (2013c). Poster: El dolor crónico y la administración pre-operatoria de opioides aumentan el dolor agudo después de prótesis total de rodilla (PTR). Resultados de 11 Hospitales participantes en el Proyecto Pain-Out. (Granada, Spain).

Garcia-Lopez, J., Serna, I., y Puig, M.M. (2013d). Poster-317: Comparing Spanish and EU postoperative outcomes using Pain-Out database. Analgesic consumption and risk factors for worst pain in POI-Spain. (Florence, Italy).

Gassner, M., Ruscheweyh, R., y Sandkühler, J. (2009). Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. *Pain* 145, 204-210.

- Gerbershagen, H.J., Ozgür, E., Dagtekin, O., Straub, K., Hahn, M., Heidenreich, A., Sabatowski, R., y Petzke, F. (2009). Preoperative pain as a risk factor for chronic post-surgical pain - six month follow-up after radical prostatectomy. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* *13*, 1054-1061.
- Gerbershagen, H.J., Rothaug, J., Kalkman, C.J., y Meissner, W. (2011). Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods. *Br. J. Anaesth.* *107*, 619-626.
- Gerbershagen, H.J., Aduckathil, S., van Wijck, A.J.M., Peelen, L.M., Kalkman, C.J., y Meissner, W. (2013). Pain Intensity on the First Day after Surgery. *Anesthesiology* *118*, 934-944.
- Gerbershagen, H.J., Pogatzki-Zahn, E., Aduckathil, S., Peelen, L.M., Kappen, T.H., van Wijck, A.J.M., Kalkman, C.J., y Meissner, W. (2014). Procedure-specific Risk Factor Analysis for the Development of Severe Postoperative Pain: *Anesthesiology V* *120*, 1237-1245.
- Gibbs, D.M.R., Green, T.P., y Esler, C.N. (2012). The local infiltration of analgesia following total knee replacement: a review of current literature. *J. Bone Joint Surg. Br.* *94*, 1154-1159.
- Gill, R.S., Al-Adra, D.P., Shi, X., Sharma, A.M., Birch, D.W., y Karmali, S. (2011). The benefits of bariatric surgery in obese patients with hip and knee osteoarthritis: a systematic review. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* *12*, 1083-1089.
- Gold, M.S. (2013). *Molecular Biology of Sensory Transduction*. In Wall and Melzack's textbook of pain, (Philadelphia, PA. Elsevier/Saunders).
- Gordon, D.B., Polomano, R.C., Pellino, T.A., Turk, D.C., McCracken, L.M., Sherwood, G., Paice, J.A., Wallace, M.S., Strassels, S.A., y Farrar, J.T. (2010). Revised American Pain Society Patient Outcome Questionnaire (APS-POQ-R) for quality improvement of pain management in hospitalized adults: preliminary psychometric evaluation. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* *11*, 1172-1186.
- Gottschalk, A., y Smith, D.S. (2001). New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am. Fam. Physician* *63*, 1979-1984.
- Graham, J.W. (2009). Missing data analysis: making it work in the real world. *Annu. Rev. Psychol.* *60*, 549-576.
- Granot, M., y Ferber, S.G. (2005). The roles of pain catastrophizing and anxiety in the prediction of postoperative pain intensity: a prospective study. *Clin. J. Pain* *21*, 439-445.
- Green, G.M., Scarth, J., y Dickenson, A. (2000). An excitatory role for 5-HT in spinal inflammatory nociceptive transmission; state-dependent actions via dorsal horn 5-HT(3) receptors in the anaesthetized rat. *Pain* *89*, 81-88.
- Grimes, D.A., y Schulz, K.F. (2002a). Bias and causal associations in observational research. *Lancet* *359*, 248-252.
- Grimes, D.A., y Schulz, K.F. (2002b). Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet* *359*, 145-149.
- Grosser, T., Smyth, E.M., y FitzGerald, G.A. (2011). Chapter 34. Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In Goodman & Gilman's

## VII. Bibliografía

pharmacological basis of therapeutics, L.S. Goodman, L.L. Brunton, B. Chabner, y B.C. Knollmann, eds. (New York: McGraw-Hill), pp. 959-1004.

Grosu, I., Lavand'homme, P., y Thienpont, E. (2014). Pain after knee arthroplasty: an unresolved issue. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* 22, 1744-1758.

Gudin, J.A. (2004). Expanding our understanding of central sensitization. *Medscape Neurol Neurosurg* 6.

Hall, J.E., Uhrich, T.D., y Ebert, T.J. (2001). Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans. *Br. J. Anaesth.* 86, 5-11.

Hammer, G.P., du Prel, J.-B., y Blettner, M. (2009). Avoiding Bias in Observational Studies. *Dtsch. Arztebl. Int.* 106, 664-668.

Harasawa, I., Fields, H.L., y Meng, I.D. (2000). Delta opioid receptor mediated actions in the rostral ventromedial medulla on tail flick latency and nociceptive modulatory neurons. *Pain* 85, 255-262.

Harirforoosh, S., Asghar, W., y Jamali, F. (2013). Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Société Can. Sci. Pharm.* 16, 821-847.

Hawker, G.A., Mian, S., Kendzerska, T., y French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res.* 63, S240-S252.

Hennessy, S. (2006). Use of health care databases in pharmacoepidemiology. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 98, 311-313.

Hill, A.B. (1966). Reflections on controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 25, 107-113.

Hjermstad, M.J., Fayers, P.M., Haugen, D.F., Caraceni, A., Hanks, G.W., Loge, J.H., Fainsinger, R., Aass, N., y Kaasa, S. (2011). Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J. Pain Symptom Manage.* 41, 1073-1093.

Hofmann, S., Seitlinger, G., Djahani, O., y Pietsch, M. (2011). The painful knee after TKA: a diagnostic algorithm for failure analysis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* 19, 1442-1452.

Hogan, M.V., Grant, R.E., y Lee, L., Jr (2009). Analgesia for total hip and knee arthroplasty: a review of lumbar plexus, femoral, and sciatic nerve blocks. *Am. J. Orthop. Belle Mead NJ* 38, E129-E133.

Holdgate, A., Asha, S., Craig, J., y Thompson, J. (2003). Comparison of a verbal numeric rating scale with the visual analogue scale for the measurement of acute pain. *Emerg. Med. Fremantle WA* 15, 441-446.

Hollmann, M.W., y Durieux, M.E. (2000). Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 93, 858-875.

- Holte, K., y Kehlet, H. (2002). Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J. Am. Coll. Surg.* *195*, 694-712.
- Huffman, J.C., y Stern, T.A. (2003). The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain: a review of the literature. *J. Emerg. Med.* *25*, 427-437.
- Hulley, S.B., Cummings, S.R., Browner, W.S., Grady, D., Hearst, N., y Newman, T.B. (2001). *Designing clinical research: an epidemiologic approach* (Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins).
- IASP (2011). Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. In *Classification of Chronic Pain*, H. Merskey, y N. Bogduk, eds. (Seattle: ISAP Press).
- Ibáñez, L., Vidal, X., Ballarín, E., y Laporte, J.-R. (2005). Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* *60*, 821-829.
- Ibrahim, M.S., Alazzawi, S., Nizam, I., y Haddad, F.S. (2013). An evidence-based review of enhanced recovery interventions in knee replacement surgery. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* *95*, 386-389.
- Ilfeld, B.M., Duke, K.B., y Donohue, M.C. (2010). The Association Between Lower Extremity Continuous Peripheral Nerve Blocks and Patient Falls After Knee and Hip Arthroplasty. *Anesth. Analg.* *111*, 1552-1554.
- Ip, H.Y.V., Abrishami, A., Peng, P.W.H., Wong, J., y Chung, F. (2009). Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* *111*, 657-677.
- Jao, K., McD Taylor, D., Taylor, S.E., Khan, M., y Chae, J. (2011). Simple clinical targets associated with a high level of patient satisfaction with their pain management: Pain management satisfaction. *Emerg. Med. Australas.* *23*, 195-201.
- Jasiecka, A., Maślanka, T., y Jaroszewski, J.J. (2014). Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol. J. Vet. Sci.* *17*, 207-214.
- Jensen, M.P., Turner, J.A., y Romano, J.M. (1994). What is the maximum number of levels needed in pain intensity measurement? *Pain* *58*, 387-392.
- Jensen, M.P., Mardekian, J., Lakshminarayanan, M., y Boye, M.E. (2008). Validity of 24-h recall ratings of pain severity: biasing effects of «Peak» and «End» pain. *Pain* *137*, 422-427.
- Ji, R.-R., Samad, T.A., Jin, S.-X., Schmoll, R., y Woolf, C.J. (2002). p38 MAPK Activation by NGF in Primary Sensory Neurons after Inflammation Increases TRPV1 Levels and Maintains Heat Hyperalgesia. *Neuron* *36*, 57-68.
- Johnson, V.L., y Hunter, D.J. (2014). The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* *28*, 5-15.
- Johnson, R.L., Kopp, S.L., Hebl, J.R., Erwin, P.J., y Mantilla, C.B. (2013). Falls and major orthopaedic surgery with peripheral nerve blockade: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* *110*, 518-528.
- Judge, A., Arden, N.K., Cooper, C., Javaid, M.K., Carr, A.J., Field, R.E., y Dieppe, P.A. (2012). Predictors of outcomes of total knee replacement surgery. *Rheumatology* *51*, 1804-1813.

## VII. Bibliografía

Julius, D., y Basbaum, A.I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413, 203-210.

Kahan, M., Srivastava, A., Wilson, L., Gourlay, D., y Midmer, D. (2006). Misuse of and dependence on opioids. *Can. Fam. Physician* 52, 1081.

Kalkman, C.J., Visser, K., Moen, J., Bonsel, G.J., Grobbee, D.E., y Moons, K.G.M. (2003). Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 105, 415-423.

Kalso, E., Edwards, J.E., Moore, R.A., y McQuay, H.J. (2004). Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 112, 372-380.

Kamei, J., Nakanishi, Y., Asato, M., y Ikeda, H. (2013). Fentanyl enhances the excitability of rapidly adapting receptors to cause cough via the enhancement of histamine release in the airways. *Cough Lond. Engl.* 9, 3.

Kearney, P.M., Baigent, C., Godwin, J., Halls, H., Emberson, J.R., y Patrono, C. (2006). Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 332, 1302-1308.

Keefe, F.J., Lumley, M., Anderson, T., Lynch, T., Studts, J.L., y Carson, K.L. (2001). Pain and emotion: new research directions. *J. Clin. Psychol.* 57, 587-607.

Kehlet, H. (2009). Multimodal approach to postoperative recovery. *Curr. Opin. Crit. Care* 15, 355-358.

Kehlet, H., y Andersen, L.Ø. (2011). Local infiltration analgesia in joint replacement: the evidence and recommendations for clinical practice. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 55, 778-784.

Kehlet, H., Jensen, T.S., y Woolf, C.J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 367, 1618-1625.

Keijsers, R., van Delft, R., van den Bekerom, M.P.J., de Vries, D.C.A.A., Brohet, R.M., y Nolte, P.A. (2013). Local infiltration analgesia following total knee arthroplasty: effect on post-operative pain and opioid consumption-a meta-analysis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA.* Epub.

Keller, S., Bann, C.M., Dodd, S.L., Schein, J., Mendoza, T.R., y Cleeland, C.S. (2004). Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin. J. Pain* 20, 309-318.

Kendell, R., y Jablensky, A. (2003). Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am. J. Psychiatry* 160, 4-12.

Kerkhoffs, G.M.M.J., Servien, E., Dunn, W., Dahm, D., Bramer, J.A.M., y Haverkamp, D. (2012). The influence of obesity on the complication rate and outcome of total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic literature review. *J. Bone Joint Surg. Am.* 94, 1839-1844.

Khan, R.S., Ahmed, K., Blakeway, E., Skapinakis, P., Nihoyannopoulos, L., Macleod, K., Sevdalis, N., Ashrafian, H., Platt, M., Darzi, A., y cols. (2011). Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am. J. Surg.* 201, 122-131.

- Kim, K.H., y Abdi, S. (2014). Rediscovery of Nefopam for the Treatment of Neuropathic Pain. *Korean J. Pain* 27, 103.
- Kim, H.-A., Kim, S., Seo, Y.I., Choi, H.J., Seong, S.-C., Song, Y.W., Hunter, D., y Zhang, Y. (2008). The epidemiology of total knee replacement in South Korea: national registry data. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 47, 88-91.
- Kim, J., Lonner, J.H., Nelson, C.L., y Lotke, P.A. (2004). Response bias: effect on outcomes evaluation by mail surveys after total knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 86-A, 15-21.
- Kim, T.J., Freml, L., Park, S.S., y Brennan, T.J. (2007). Lactate concentrations in incisions indicate ischemic-like conditions may contribute to postoperative pain. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 8, 59-66.
- Ko, M.C.H., Song, M.S., Edwards, T., Lee, H., y Naughton, N.N. (2004). The Role of Central  $\mu$  Opioid Receptors in Opioid-Induced Itch in Primates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 310, 169-176.
- Koppert, W., y Schmelz, M. (2007). The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 21, 65-83.
- Kremer, E., Atkinson, J.H., y Ignelzi, R.J. (1981). Measurement of pain: patient preference does not confound pain measurement. *Pain* 10, 241-248.
- Kulkarni, S.K., Jain, N.K., y Singh, A. (2000). Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 22, 291-298.
- Kupka, K. (1978). International classification of diseases: ninth revision. *WHO Chron.* 32, 219-225.
- Kurtz, S.M., Ong, K.L., Lau, E., Widmer, M., Maravic, M., Gómez-Barrena, E., de Pina, M. de F., Manno, V., Torre, M., Walter, W.L., y cols. (2011). International survey of primary and revision total knee replacement. *Int. Orthop.* 35, 1783-1789.
- Lachapelle, D.L., y Hadjistavropoulos, T. (2005). Age-Related Differences Among Adults Coping With Pain: Evaluation of a Developmental Life-Context Model. *Can. J. Behav. Sci. Can. Sci. Comport.* 37, 123-137.
- Lachiewicz, P.F. (2013). The Role of Intravenous Acetaminophen in Multimodal Pain Protocols for Perioperative Orthopedic Patients. *Orthopedics* 36, 15-19.
- LaCroix-Fralish, M.L., y Mogil, J.S. (2009). Progress in Genetic Studies of Pain and Analgesia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49, 97-121.
- Lader, M., Tylee, A., y Donoghue, J. (2009). Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 23, 19-34.
- Lakens, D. (2013). Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front. Psychol.* 4.
- LaMorte, W.W., y Sullivan, L. (2013). Control of Confounding in Study Design.
- Lanas, A., y Sopeña, F. (2009). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 38, 333-352.

## VII. Bibliografía

Lanser, P., y Gesell, S. (2001). Pain management: the fifth vital sign. *Healthc. Benchmarks* 8, 68-70, 62.

Latremoliere, A., y Woolf, C.J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 10, 895-926.

Lavand'homme, P. (2011). The progression from acute to chronic pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 24, 545-550.

Lee, H.J., y Yeomans, D.C. (2014). Opioid induced hyperalgesia in anesthetic settings. *Korean J. Anesthesiol.* 67, 299-304.

Lee, J., Tan, C.S., y Chia, K.S. (2009). A practical guide for multivariate analysis of dichotomous outcomes. *Ann. Acad. Med. Singapore* 38, 714-719.

Lee, M., Silverman, S.M., Hansen, H., Patel, V.B., y Manchikanti, L. (2011a). A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 14, 145-161.

Lee, Y.C., Nassikas, N.J., y Clauw, D.J. (2011b). The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther.* 13, 211.

Lennon, R.L., y Horlocker, T.T. (2006). *Mayo Clinic analgesic pathway: peripheral nerve blockade for major orthopedic surgery* (Rochester, MN; Boca Raton, FL: Mayo Clinic Scientific Press ; Taylor & Francis Group).

Lerma, J., y Marques, J.M. (2013). Kainate receptors in health and disease. *Neuron* 80, 292-311.

Lionakis, N. (2012). Hypertension in the elderly. *World J. Cardiol.* 4, 135.

Liu, S.S., Buvanendran, A., Rathmell, J.P., Sawhney, M., Bae, J.J., Moric, M., Perros, S., Pope, A.J., Poultsides, L., Della Valle, C.J., y cols. (2012). Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after total hip and knee replacement. *Int. Orthop.* 36, 2261-2267.

Lloret Linares, C., Declèves, X., Oppert, J.M., Basdevant, A., Clement, K., Bardin, C., Scherrmann, J.M., Lepine, J.P., Bergmann, J.F., y Mouly, S. (2009). Pharmacology of morphine in obese patients: clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* 48, 635-651.

Lluch Girbés, E., Nijs, J., Torres-Cueco, R., y López Cubas, C. (2013). Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Phys. Ther.* 93, 842-851.

Lötsch, J., y Geisslinger, G. (2010). A critical appraisal of human genotyping for pain therapy. *Trends Pharmacol. Sci.* 31, 312-317.

Lovaglio, P.G. (2012). Benchmarking Strategies for Measuring the Quality of Healthcare: Problems and Prospects. *Sci. World J.* 2012.

Lucas, R., Warner, T.D., Vojnovic, I., y Mitchell, J.A. (2005). Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 19, 635-637.

Lyons, M.C., MacDonald, S.J., Somerville, L.E., Naudie, D.D., y McCalden, R.W. (2012). Unicompartmental Versus Total Knee Arthroplasty Database Analysis: Is There a Winner? *Clin. Orthop.* 470, 84-90.

- Macfarlane, A.J.R., Arun Prasad, G., Chan, V.W.S., y Brull, R. (2009). Does Regional Anesthesia Improve Outcome After Total Knee Arthroplasty? *Clin. Orthop.* 467, 2379-2402.
- Macintyre, P.E., Scott, D.A., Schug, S.A., Visser, E.J., Walker, S.M., y Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2010). Chapter 7: PCA, regional and other local analgesia techniques. In *Acute Pain Management: Scientific Evidence*, (Melbourne: ANZCA & FPM), 540.
- Mahmood, S.S., Levy, D., Vasan, R.S., y Wang, T.J. (2013). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*.
- Mailis, A., y Taenzer, P. (2012). Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: Spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc.* 17, 150-158.
- Mallimo, E.M., y Kusnecov, A.W. (2013). The role of orphanin FQ/nociceptin in neuroplasticity: relationship to stress, anxiety and neuroinflammation. *Front. Cell. Neurosci.* 7, 173.
- Mamie, C., Bernstein, M., Morabia, A., Klopfenstein, C.E., Sloutskis, D., y Forster, A. (2004). Are there reliable predictors of postoperative pain? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 48, 234-242.
- Mann, C.J. (2003). Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg. Med. J. EMJ* 20, 54-60.
- Marieb, E.N. (2012). *Essentials of human anatomy & physiology* (San Francisco, CA: Benjamin Cummings).
- Marques, E.M.R., Jones, H.E., Elvers, K.T., Pyke, M., Blom, A.W., y Beswick, A.D. (2014). Local anaesthetic infiltration for peri-operative pain control in total hip and knee replacement: systematic review and meta-analyses of short- and long-term effectiveness. *BMC Musculoskelet. Disord.* 15, 220.
- Martin, F., Martinez, V., Mazoit, J.X., Bouhassira, D., Cherif, K., Gentili, M.E., Piriou, P., Chauvin, M., y Fletcher, D. (2008). Antiinflammatory Effect of Peripheral Nerve Blocks after Knee Surgery: Clinical and Biologic Evaluation. *Anesthesiology* 109, 484-490.
- Martinez, V., Cymerman, A., Ben Ammar, S., Fiaud, J.F., Rapon, C., Poindessous, F., Judet, T., Chauvin, M., Bouhassira, D., Sessler, D., y cols. (2014). The analgesic efficiency of combined pregabalin and ketamine for total hip arthroplasty: a randomised, double-blind, controlled study. *Anaesthesia* 69, 46-52.
- Maund, E., McDaid, C., Rice, S., Wright, K., Jenkins, B., y Woolacott, N. (2011). Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br. J. Anaesth.* 106, 292-297.
- Mayer, M.L. (2011). Emerging models of glutamate receptor ion channel structure and function. *Struct. Lond. Engl.* 19, 1370-1380.

## VII. Bibliografía

McAdam, B.F., Mardini, I.A., Habib, A., Burke, A., Lawson, J.A., Kapoor, S., y FitzGerald, G.A. (2000). Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and iso-eicosanoid production in inflammation. *J. Clin. Invest.* *105*, 1473-1482.

McDonald, J., y Lambert, D.G. (2005). Opioid receptors. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain* *5*, 22-25.

McNeely, W., y Goa, K.L. (1999). Diclofenac-potassium in migraine: a review. *Drugs* *57*, 991-1003.

Medical Research Council Investigation (1948). Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Br. Med. J.* *2*, 769-782.

Mei, W., Seeling, M., Franck, M., Radtke, F., Brantner, B., Wernecke, K.-D., y Spies, C. (2010). Independent risk factors for postoperative pain in need of intervention early after awakening from general anaesthesia. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* *14*, 149.e1-e7.

Meissner, W. (2011). QUIPS: quality improvement in postoperative pain management. *Z. Für Evidenz Fortbild. Qual. Im Gesundheitswesen* *105*, 350-353.

Meissner, W., Ullrich, K., y Zwacka, S. (2006). Benchmarking as a tool of continuous quality improvement in postoperative pain management. *Eur. J. Anaesthesiol.* *23*, 142-148.

Meissner, W., Mescha, S., Rothaug, J., Zwacka, S., Goettermann, A., Ulrich, K., y Schleppers, A. (2008). Quality Improvement in Postoperative Pain Management. *Dtsch. Ärztebl. Int.* *105*, 865-870.

Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* *1*, 277-299.

Melzack, R. (1987). The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* *30*, 191-197.

Melzack, R., y Casey, K.L. (1968). Sensory, motivational and central control determinants of chronic pain: A new conceptual model. In *The skin senses: Proceedings of the first International Symposium on the Skin Senses*, (Dan R. Kenshalo), pp. 423-439.

Melzack, R., y Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science* *150*, 971-979.

Mense, S., y Gerwin, T.D. (2010). *Central Nervous Mechanisms of Muscle Pain: Ascending Pathways, Central Sensitization, and Pain-Modulating Systems* - Springer. In *Muscle Pain: Understanding the Mechanisms*.

Mercadante, S. (2013). Opioid combination: rationale and possible clinical applications. *Ann. Palliat. Med.* *2*, 189-196.

Mihic, S.J., y Harris, R.A. (2011). Chapter 17. Hypnotics and Sedatives. In *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, L.S. Goodman, L.L. Brunton, B. Chabner, y B.C. Knollmann, eds. (New York: McGraw-Hill), pp. 500-523.

Millan, M.J. (1990). Kappa-opioid receptors and analgesia. *Trends Pharmacol. Sci.* *11*, 70-76.

Millan, M.J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog. Neurobiol.* *57*, 1-164.

- Milligan, E.D., y Watkins, L.R. (2009). Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 23-36.
- Miranda, H.F., Puig, M.M., Prieto, J.C., y Pinardi, G. (2006). Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 121, 22-28.
- Moher, D., Schulz, K.F., y Altman, D.G. (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *The Lancet* 357, 1191-1194.
- Montes, A., Warner, W., y Puig, M.M. (2000). Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br. J. Anaesth.* 85, 217-223.
- Moore, R.A., y McQuay, H.J. (2005). Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res. Ther.* 7, R1046-R1051.
- Morales-Lázaro, S.L., Simon, S.A., y Rosenbaum, T. (2013). The role of endogenous molecules in modulating pain through transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *J. Physiol.* 591, 3109-3121.
- Morgan, M.M., Whittier, K.L., Hegarty, D.M., y Aicher, S.A. (2008). Periaqueductal gray neurons project to spinally projecting GABAergic neurons in the rostral ventromedial medulla. *Pain* 140, 376-386.
- Munir, M.A., Enany, N., y Zhang, J.-M. (2007). Nonopioid Analgesics. *Anesthesiol. Clin.* 25, 761-774.
- Murga, G., Samsó, E., Valles, J., Casanovas, P., y Puig, M.M. (1994). The effect of clonidine on intra-operative requirements of fentanyl during combined epidural/general anaesthesia. *Anaesthesia* 49, 999-1002.
- Myles, P.S., Williams, D.L., Hendrata, M., Anderson, H., y Weeks, A.M. (2000). Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: Results of a prospective survey of 10,811 patients. *Br. J. Anaesth.* 84, 6-10.
- O'Brien, C.P. (2011). Chapter 24. Drug addiction. In Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics, L.S. Goodman, L.L. Brunton, B. Chabner, y B.C. Knollmann, eds. (New York: McGraw-Hill), pp. 733-761.
- O'Donnell, J.M., y Shelton, R.C. (2011). Chapter 15. Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders. In Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics, L.S. Goodman, L.L. Brunton, B. Chabner, y B.C. Knollmann, eds. (New York: McGraw-Hill), pp. 398-415.
- OECD (2012). Health at a Glance: Europe 2012, OECD Publishing. (Paris). 86-87.
- Ong, C.K.S., Seymour, R.A., Lirk, P., y Merry, A.F. (2010). Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth. Analg.* 110, 1170-1179.
- Opperer, M., Danninger, T., Stundner, O., y Memtsoudis, S.G. (2014). Perioperative outcomes and type of anesthesia in hip surgical patients: An evidence based review. *World J. Orthop.* 5, 336-343.

## VII. Bibliografía

Ossipov, M.H., Dussor, G.O., y Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *J. Clin. Invest.* *120*, 3779-3787.

Painter, J.T., y Crofford, L.J. (2013). Chronic Opioid Use in Fibromyalgia Syndrome: A Clinical Review. *J. Clin. Rheumatol.* *19*, 72-77.

Palos, G.R., Mendoza, T.R., Mobley, G.M., Cantor, S.B., y Cleeland, C.S. (2006). Asking the community about cutpoints used to describe mild, moderate, and severe pain. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* *7*, 49-56.

Parvizi, J., y Bloomfield, M.R. (2013). Multimodal Pain Management in Orthopedics: Implications for Joint Arthroplasty Surgery. *Orthopedics* *36*, 7-14.

Pasternak, G.W. (2014). Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology* *76 Pt B*, 198-203.

Patel, P.M., Patel, H.H., y Roth, D.M. (2011). Chapter 19. General Anesthetics and Therapeutic Gases. In Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics, L.S. Goodman, L.L. Brunton, B. Chabner, y B.C. Knollmann, eds. (New York: McGraw-Hill), p. 525.

Paul, J.E., Arya, A., Hurlburt, L., Cheng, J., Thabane, L., Tidy, A., y Murthy, Y. (2010). Femoral nerve block improves analgesia outcomes after total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* *113*, 1144-1162.

Paul, J.E., Nantha-Aree, M., Buckley, N., Cheng, J., Thabane, L., Tidy, A., DeBeer, J., Winemaker, M., Wismer, D., Punthakee, D., y cols. (2013). Gabapentin does not improve multimodal analgesia outcomes for total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Can. J. Anaesth. J. Can. Anesth.* *60*, 423-431.

Perl, E.R. (2007). Ideas about pain, a historical view. *Nat. Rev. Neurosci.* *8*, 71-80.

Pertovaara, A. (2006). Noradrenergic pain modulation. *Prog. Neurobiol.* *80*, 53-83.

Peterson, K., McDonagh, M., Thakurta, S., Dana, T., Roberts, C., Chou, R., y Helfand, M. (2010). Drug Class Review: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs): Final Update 4 Report (Portland (OR): Oregon Health & Science University).

Pinto, P.R., McIntyre, T., Ferrero, R., Almeida, A., y Araújo-Soares, V. (2013). Predictors of Acute Postsurgical Pain and Anxiety Following Primary Total Hip and Knee Arthroplasty. *J. Pain* *14*, 502-515.

Planas, E., Poveda, R., Sánchez, S., Romero, A., y Puig, M.M. (2003). Non-steroidal anti-inflammatory drugs antagonise the constipating effects of tramadol. *Eur. J. Pharmacol.* *482*, 223-226.

Platt, S.R. (2007). The role of glutamate in central nervous system health and disease – A review. *Vet. J.* *173*, 278-286.

Pogatzki, E.M., Gebhart, G.F., y Brennan, T.J. (2002). Characterization of Delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J. Neurophysiol.* *87*, 721-731.

Prakash, B. (2010). Patient Satisfaction. *J. Cutan. Aesthetic Surg.* *3*, 151-155.

- Preston, C.C., y Colman, A.M. (2000). Optimal number of response categories in rating scales: reliability, validity, discriminating power, and respondent preferences. *Acta Psychol. (Amst.)* 104, 1-15.
- Priest, R.G., Filho, U.V., Amrein, R., y Skreta, M. (2012). Clinical Experience with Benzodiazepines in Psychosomatic Disorders. In *Benzodiazepines Today and Tomorrow*, (Springer Science & Business Media), pp. 99-112.
- Puig, M., y Dürsteler, C. (2005). Update in the pharmacology of opioids. Review. *Euroanaesthesia* 14RC-C2, 207-215.
- Puig, M.M., Gascon, P., Craviso, G.L., y Musacchio, J.M. (1977a). Endogenous opiate receptor ligand: electrically induced release in the guinea pig ileum. *Science* 195, 419-420.
- Puig, M.M., Gascón, P., Craviso, G.L., Bjur, R.A., Matsueda, G., Stewart, J.M., y Musacchio, J.M. (1977b). The effect of enkephalin and enkephalin analogs on the guinea-pig ileum and rat brain opiate receptor. *Arch. Int. Pharmacodyn. Thérapie* 226, 69-80.
- Qi, Z., Hao, C.-M., Langenbach, R.I., Breyer, R.M., Redha, R., Morrow, J.D., y Breyer, M.D. (2002). Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J. Clin. Invest.* 110, 61-69.
- Quibell, R., Prommer, E.E., Mihalyo, M., Twycross, R., y Wilcock, A. (2011). Ketamine. *J. Pain Symptom Manage.* 41, 640-649.
- Rajpal, S., Gordon, D.B., Pellino, T.A., Strayer, A.L., Brost, D., Trost, G.R., Zdeblick, T.A., y Resnick, D.K. (2010). Comparison of perioperative oral multimodal analgesia versus IV PCA for spine surgery. *J. Spinal Disord. Tech.* 23, 139-145.
- Rakel, B.A., Blodgett, N.P., Bridget Zimmerman, M., Logsden-Sackett, N., Clark, C., Noiseux, N., Callaghan, J., Herr, K., Geasland, K., Yang, X., y cols. (2012). Predictors of postoperative movement and resting pain following total knee replacement. *Pain* 153, 2192-2203.
- Reddy, S., y Patt, R.B. (1994). The benzodiazepines as adjuvant analgesics. *J. Pain Symptom Manage.* 9, 510-514.
- Reisner, L. (2003). Antidepressants for chronic neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 7, 24-33.
- Remérand, F., Le Tendre, C., Rosset, P., Peru, R., Favard, L., Pourrat, X., Laffon, M., y Fusciardi, J. (2013). Nefopam after total hip arthroplasty: role in multimodal analgesia. *Orthop. Traumatol. Surg. Res. OTSR* 99, 169-174.
- Remy, C., Marret, E., y Bonnet, F. (2005). Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Anaesth.* 94, 505-513.
- Rhen, T., y Cidlowski, J.A. (2005). Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N. Engl. J. Med.* 353, 1711-1723.
- Richards, B.L., Whittle, S.L., y Buchbinder, R. (2011). Antidepressants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008920.

## VII. Bibliografía

Richards, B.L., Whittle, S.L., y Buchbinder, R. (2012). Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1, CD008921.

Richards, P., Gimbel, J.S., Minkowitz, H.S., Kelen, R., y Stern, W. (2013). Comparison of the Efficacy and Safety of Dual-Opioid Treatment With Morphine Plus Oxycodone Versus Oxycodone/Acetaminophen for Moderate to Severe Acute Pain After Total Knee Arthroplasty. *Clin. Ther.* 35, 498-511.

Richman, J.M., Liu, S.S., Courpas, G., Wong, R., Rowlingson, A.J., McGready, J., Cohen, S.R., y Wu, C.L. (2006). Does Continuous Peripheral Nerve Block Provide Superior Pain Control to Opioids? A Meta-Analysis: *Anesth. Analg.* 102, 248-257.

Riddle, D.L., Wade, J.B., Jiranek, W.A., y Kong, X. (2010). Preoperative Pain Catastrophizing Predicts Pain Outcome after Knee Arthroplasty. *Clin. Orthop.* 468, 798-806.

Robertsson, O., Bizjajeva, S., Fenstad, A.M., Furnes, O., Lidgren, L., Mehnert, F., Odgaard, A., Pedersen, A.B., y Havelin, L.I. (2010). Knee arthroplasty in Denmark, Norway and Sweden. A pilot study from the Nordic Arthroplasty Register Association. *Acta Orthop.* 81, 82-89.

Roder, C., Muller, U., y Aebi, M. (2006). The rationale for a spine registry. *Eur. Spine J.* 15, S52-S56.

Romero, A., Miranda, H.F., y Puig, M.M. (2010). Analysis of the opioid-opioid combinations according to the nociceptive stimulus in mice. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* 61, 511-518.

Romero, A., González-Cuello, A., Laorden, M.L., Campillo, A., Vasconcelos, N., Romero-Alejo, E., y Puig, M.M. (2012). Effects of surgery and/or remifentanil administration on the expression of pERK1/2, c-Fos and dynorphin in the dorsal root ganglia in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 385, 397-409.

Romero, A., Romero-Alejo, E., Vasconcelos, N., y Puig, M.M. (2013). Glial cell activation in the spinal cord and dorsal root ganglia induced by surgery in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 702, 126-134.

Romero, A., Romero-Alejo, E., Rojas, S., Gispert, J.D., y Puig, M.M. (2014). Involvement of supraspinal kappa opioid receptor in surgery-induced latent pain sensitization in rats. *Research* 1.

Rostom, A., Dube, C., Wells, G.A., Tugwell, P., Welch, V., Jolicoeur, E., McGowan, J., y Lanus, A. (2009). Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (John Wiley & Sons, Ltd).

Roth, M.L., Tripp, D.A., Harrison, M.H., Sullivan, M., y Carson, P. (2007). Demographic and psychosocial predictors of acute perioperative pain for total knee arthroplasty. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc.* 12, 185-194.

Rothaug, J., Zaslansky, R., Schwenkglenks, M., Komann, M., Allvin, R., Backström, R., Brill, S., Buchholz, I., Engel, C., Fletcher, D., y cols. (2013). Patients' Perception of Postoperative Pain Management: Validation of the International Pain Outcomes (IPO) Questionnaire. *J. Pain* 14, 1361-1370.

Rüsch, D., Eberhart, L.H.J., Wallenborn, J., y Kranke, P. (2010). Nausea and Vomiting After Surgery Under General Anesthesia. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 107, 733-741.

- Salerno, A., y Hermann, R. (2006). Efficacy and safety of steroid use for postoperative pain relief. Update and review of the medical literature. *J. Bone Joint Surg. Am.* *88*, 1361-1372.
- Salinas, F.V., Liu, S.S., y Mulroy, M.F. (2006). The Effect of Single-Injection Femoral Nerve Block Versus Continuous Femoral Nerve Block After Total Knee Arthroplasty on Hospital Length of Stay and Long-Term Functional Recovery Within an Established Clinical Pathway: *Anesth. Analg.* *102*, 1234-1239.
- Samsó, E., Vallés, J., Casanovas, P., y Puig, M.M. (1996). Comparative assessment of the anaesthetic and analgesic effects of intramuscular and epidural clonidine in humans. *Can. J. Anaesth.* *43*, 1195-1202.
- Samson, A.J., Mercer, G.E., y Campbell, D.G. (2010). Total knee replacement in the morbidly obese: a literature review. *ANZ J. Surg.* *80*, 595-599.
- Sandkühler, J. (2009). Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. *Physiol. Rev.* *89*, 707-758.
- Sanson-Fisher, R.W., Bonevski, B., Green, L.W., y D'Este, C. (2007). Limitations of the Randomized Controlled Trial in Evaluating Population-Based Health Interventions. *Am. J. Prev. Med.* *33*, 155-161.
- Santaguida, P.L., Hawker, G.A., Hudak, P.L., Glazier, R., Mahomed, N.N., Kreder, H.J., Coyte, P.C., y Wright, J.G. (2008). Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review. *Can. J. Surg. J. Can. Chir.* *51*, 428-436.
- Saultz, J.W., y Lochner, J. (2005). Interpersonal Continuity of Care and Care Outcomes: A Critical Review. *Ann. Fam. Med.* *3*, 159-166.
- Savage, S.R., Kirsh, K.L., y Passik, S.D. (2008). Challenges in Using Opioids to Treat Pain in Persons With Substance Use Disorders. *Addict. Sci. Clin. Pract.* *4*, 4-25.
- Schäcke, H., Döcke, W.-D., y Asadullah, K. (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol. Ther.* *96*, 23-43.
- Schaible, H.-G. (2012). Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* *14*, 549-556.
- Schnabel, A., Poepping, D.M., Gerss, J., Zahn, P.K., y Pogatzki-Zahn, E.M. (2012). Sex-related differences of patient-controlled epidural analgesia for postoperative pain. *Pain* *153*, 238-244.
- Scholz, A. (2002). Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br. J. Anaesth.* *89*, 52-61.
- Scholz, J., y Woolf, C.J. (2002). Can we conquer pain? *Nat. Neurosci.* *5 Suppl*, 1062-1067.
- Scholz, J., y Woolf, C.J. (2007). The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat. Neurosci.* *10*, 1361-1368.
- Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D., y CONSORT Group (2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* *340*, c332-c332.

## VII. Bibliografía

Schwenkglenks, M., Gerbershagen, H.J., Taylor, R.S., Pogatzki-Zahn, E., Komann, M., Rothaug, J., Volk, T., Yahiaoui-Doktor, M., Zaslansky, R., Brill, S., y cols. (2014). Correlates of satisfaction with pain treatment in the acute postoperative period: results from the international PAIN OUT registry. *Pain*.

Scott, J., y Huskisson, E.C. (1976). Graphic representation of pain. *Pain* 2, 175-184.

SFAR (2009). Expert panel guidelines 2008. Postoperative pain management in adults and children. SFAR Committees on Pain and Local Regional Anaesthesia and on Standards. *Ann. Fr. Anesth. Réanimation* 28, 403-409.

Sharma, S., Iorio, R., Specht, L.M., Davies-Lepie, S., y Healy, W.L. (2010). Complications of Femoral Nerve Block for Total Knee Arthroplasty. *Clin. Orthop.* 468, 135-140.

Shipton, E.A. (2011). The transition from acute to chronic post surgical pain. *Anaesth. Intensive Care* 39, 824-836.

Sikandar, S., y Dickenson, A.H. (2012). Visceral Pain - the Ins and Outs, the Ups and Downs. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 6, 17-26.

Sills, G.J. (2006). The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr. Opin. Pharmacol.* 6, 108-113.

Silverman, S.L. (2009). From randomized controlled trials to observational studies. *Am. J. Med.* 122, 114-120.

Sindrup, S.H., Otto, M., Finnerup, N.B., y Jensen, T.S. (2005). Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 96, 399-409.

Singh, J.A., y Lewallen, D.G. (2012). Predictors of use of pain medications for persistent knee pain after primary Total Knee Arthroplasty: a cohort study using an institutional joint registry. *Arthritis Res. Ther.* 14, R248.

Singh, J.A., Gabriel, S., y Lewallen, D. (2008). The impact of gender, age, and preoperative pain severity on pain after TKA. *Clin. Orthop.* 466, 2717-2723.

Singh, J.A., Vessely, M.B., Harmsen, W.S., Schleck, C.D., Melton, L.J., Kurland, R.L., y Berry, D.J. (2010). A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969-2008. *Mayo Clin. Proc. Mayo Clin.* 85, 898-904.

Sluka, K.A., Winter, O.C., y Wemmie, J.A. (2009). Acid-sensing ion channels: A new target for pain and CNS diseases. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 12, 693-704.

Solomon, D.H., Avorn, J., Stürmer, T., Glynn, R.J., Mogun, H., y Schneeweiss, S. (2006). Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: high-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum.* 54, 1378-1389.

Sommer, M., de Rijke, J.M., van Kleef, M., Kessels, A.G.H., Peters, M.L., Geurts, J.W., Patijn, J., Gramke, H.-F., y Marcus, M.A.E. (2010). Predictors of acute postoperative pain after elective surgery. *Clin. J. Pain* 26, 87-94.

Soto Mesa, D., Del Valle Ruiz, V., Fayad Fayad, M., Cosío Carreño, F., Blanco Rodríguez, I., González Castaño, R., y Bermejo Álvarez, M.A. (2012). Control of postoperative pain in knee arthroplasty: single dose femoral nerve block versus continuous femoral block. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. Epub.*

- Srikandarajah, S., y Gilron, I. (2011). Systematic review of movement-evoked pain versus pain at rest in postsurgical clinical trials and meta-analyses: a fundamental distinction requiring standardized measurement. *Pain* 152, 1734-1739.
- Staud, R., y Rodriguez, M.E. (2006). Mechanisms of Disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2, 90-98.
- Stein, C., y Lang, L.J. (2009). Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Curr. Opin. Pharmacol.* 9, 3-8.
- Su, E.P., Perna, M., Boettner, F., Mayman, D.J., Gerlinger, T., Barsoum, W., Randolph, J., y Lee, G. (2012). A prospective, multi-center, randomised trial to evaluate the efficacy of a cryopneumatic device on total knee arthroplasty recovery. *J. Bone Joint Surg. Br.* 94, 153-156.
- Sullivan, G.M., y Feinn, R. (2012). Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough. *J. Grad. Med. Educ.* 4, 279-282.
- Sullivan, M.J.L., Bishop, S.R., y Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol. Assess.* 7, 524-532.
- Suter, M.R., Wen, Y.-R., Decosterd, I., y Ji, R.-R. (2007). Do glial cells control pain? *Neuron Glia Biol.* 3, 255-268.
- Svensson, E. (2000). Concordance between ratings using different scales for the same variable. *Stat. Med.* 19, 3483-3496.
- Szumilas, M. (2010). Explaining Odds Ratios. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 19, 227-229.
- Taenzer, P., Melzack, R., y Jeans, M.E. (1986). Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain* 24, 331-342.
- Takahashi, Y., Nishida, Y., y Asai, S. (2012). Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 68, 123-129.
- Taylor, R.S., Ullrich, K., Regan, S., Broussard, C., Schwenkglens, M., Taylor, R.J., Gordon, D.B., Zaslansky, R., Meissner, W., Rothaug, J., y cols. (2013). The impact of early postoperative pain on health-related quality of life. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* 13, 515-523.
- Thavaneswaran, P., Rudkin, G.E., Cooter, R.D., Moyes, D.G., Perera, C.L., y Maddern, G.J. (2010). Brief reports: paravertebral block for anesthesia: a systematic review. *Anesth. Analg.* 110, 1740-1744.
- Theunissen, M., Peters, M.L., Bruce, J., Gramke, H.-F., y Marcus, M.A. (2012). Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin. J. Pain* 28, 819-841.
- Thornton, P.C., y Buggy, D.J. (2011). Local anaesthetic wound infusion for acute postoperative pain: a viable option? *Br. J. Anaesth.* 107, 656-658.
- Tiwari, V., Guan, Y., y Raja, S.N. (2014). Modulating the delicate glial-neuronal interactions in neuropathic pain: Promises and potential caveats. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 45C, 19-27.

## VII. Bibliografía

Todd, A.J. (2002). Anatomy of primary afferents and projection neurones in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substance P and the neurokinin 1 receptor. *Exp. Physiol.* *87*, 245-249.

Todd, A.J. (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat. Rev. Neurosci.* *11*, 823-836.

Tremblay, M.-È., y Majewska, A.K. (2011). A role for microglia in synaptic plasticity? *Commun. Integr. Biol.* *4*, 220-222.

Trost, Z. (2012). All pain is not created equal: differentiating between pain during movement versus pain at rest following total knee arthroplasty. *Pain* *153*, 2161-2162.

Urban, M.K. (2000). COX-2 specific inhibitors offer improved advantages over traditional NSAIDs. *Orthopedics* *23*, S761-S764.

Vadivelu, N., Mitra, S., y Narayan, D. (2010). Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale J. Biol. Med.* *83*, 11-25.

Vadivelu, N., Mitra, S., Schermer, E., Kodumudi, V., Kaye, A.D., y Urman, R.D. (2014). Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local Reg. Anesth.* *7*, 17-22.

Vandenbroucke, J.P., von Elm, E., Altman, D.G., Gøtzsche, P.C., Mulrow, C.D., Pocock, S.J., Poole, C., Schlesselman, J.J., Egger, M., y STROBE Initiative (2007). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med.* *4*, e297.

Van Manen, M.D., Nace, J., y Mont, M.A. (2012). Management of primary knee osteoarthritis and indications for total knee arthroplasty for general practitioners. *J. Am. Osteopath. Assoc.* *112*, 709-715.

VanVoorhis, C.R.W., y Morgan, B.L. (2007). Understanding power and rules of thumb for determining sample sizes. *Tutor. Quant. Methods Psychol.* *3*, 43-50.

Varney, M.A., y Gereau, R.W. (2002). Metabotropic glutamate receptor involvement in models of acute and persistent pain: prospects for the development of novel analgesics. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* *1*, 283-296.

Vasarhelyi, E.M., y MacDonald, S.J. (2012). The influence of obesity on total joint arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Br.* *94*, 100-102.

Vaughn, F., Wichowski, H., y Bosworth, G. (2007). Does Preoperative Anxiety Level Predict Postoperative Pain? *AORN J.* *85*, 589-604.

Vendittoli, P.-A., Makinen, P., Drolet, P., Lavigne, M., Fallaha, M., Guertin, M.-C., y Varin, F. (2006). A Multimodal Analgesia Protocol for Total Knee Arthroplasty: A Randomized, Controlled Study. *J. Bone Jt. Surg. Am.* *88*.

Vennekens, R., Owsianik, G., y Nilius, B. (2008). Vanilloid transient receptor potential cation channels: an overview. *Curr. Pharm. Des.* *14*, 18-31.

Verdu, B., Decosterd, I., Buclin, T., Stiefel, F., y Berney, A. (2008). Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs* *68*, 2611-2632.

Versi, E. (1992). «Gold standard» is an appropriate term. *BMJ* *305*, 187.

- Vissers, M.M., Bussmann, J.B., Verhaar, J.A.N., Busschbach, J.J.V., Bierma-Zeinstra, S.M.A., y Reijman, M. (2012). Psychological factors affecting the outcome of total hip and knee arthroplasty: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* *41*, 576-588.
- Vuilleumier, P.H., Besson, M., Desmeules, J., Arendt-Nielsen, L., y Curatolo, M. (2013). Evaluation of anti-hyperalgesic and analgesic effects of two benzodiazepines in human experimental pain: a randomized placebo-controlled study. *PLoS One* *8*, e43896.
- Walder, B., Schafer, M., Henzi, I., y Tramèr, M.R. (2001). Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol. Scand.* *45*, 795-804.
- Waldman, S.D. (2011). *Pain management* (Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders).
- Wall, P.D., y Melzack, R. (1999). Acute and postoperative pain. In *Textbook of Pain*, (Edinburgh; New York: Churchill Livingstone), 447-490.
- Walter, C., y Lötsch, J. (2009). Meta-analysis of the relevance of the OPRM1 118A>G genetic variant for pain treatment. *Pain* *146*, 270-275.
- Walter, C., Doehring, A., Oertel, B.G., y Lötsch, J. (2013).  $\mu$ -opioid receptor gene variant OPRM1 118 A>G: a summary of its molecular and clinical consequences for pain. *Pharmacogenomics* *14*, 1915-1925.
- Wang, X.S., Mendoza, T.R., Gao, S.Z., y Cleeland, C.S. (1996). The Chinese version of the Brief Pain Inventory (BPI-C): its development and use in a study of cancer pain. *Pain* *67*, 407-416.
- Warner, T.D., y Mitchell, J.A. (2004). Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* *18*, 790-804.
- Weberschock, T.B., Müller, S.-M., Boehncke, S., y Boehncke, W.-H. (2007). Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. *Arch. Dermatol. Res.* *299*, 169-175.
- Webster, L. (2012). Efficacy and safety of dual-opioid therapy in acute pain. *Pain Med. Malden Mass* *13 Suppl 1*, 12-20.
- Wells, N., y Ridner, S.H. (2008). Examining pain-related distress in relation to pain intensity and psychological distress. *Res. Nurs. Health* *31*, 52-62.
- Wengritzky, R., Mettho, T., Myles, P.S., Burke, J., y Kakos, A. (2010). Development and validation of a postoperative nausea and vomiting intensity scale. *Br. J. Anaesth.* *104*, 158-166.
- White, P.F. (2005). The Changing Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain: *Anesth. Analg.* *101*, S5-S22.
- White, P.F. (2008). Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr. Opin. Investig. Drugs* *9*, 76-82.
- Whiteman, A., Bajaj, S., y Hasan, M. (2011). Novel techniques of local anaesthetic infiltration. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain* mkr026.
- Whittle, S.L., Richards, B.L., Husni, E., y Buchbinder, R. (2011). Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003113.

## VII. Bibliografía

WHO (1988). Cancer Pain Relief. World Health Organization. Geneva, 1986. *Anesth. Analg.* 6711, 9-11.

WHO (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 894, i - xii, 1-253.

Williams, D.P., Price, A.J., Beard, D.J., Hadfield, S.G., Arden, N.K., Murray, D.W., y Field, R.E. (2013). The effects of age on patient-reported outcome measures in total knee replacements. *Bone Jt. J.* 95-B, 38-44.

Williamson, A., y Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J. Clin. Nurs.* 14, 798-804.

Winkler, C.W., Hermes, S.M., Chavkin, C.I., Drake, C.T., Morrison, S.F., y Aicher, S.A. (2006). Kappa opioid receptor (KOR) and GAD67 immunoreactivity are found in OFF and NEUTRAL cells in the rostral ventromedial medulla. *J. Neurophysiol.* 96, 3465-3473.

Wolfe, F., y Michaud, K. (2007). Assessment of pain in rheumatoid arthritis: minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *J. Rheumatol.* 34, 1674-1683.

Wolfe, J.W., y Butterworth, J.F. (2011). Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. [Miscellaneous Article]. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* Oct. 2011 24, 561-566.

Wolff, J.L., Starfield, B., y Anderson, G. (2002). Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 162, 2269-2276.

Wong, D.L., y Baker, C.M. (2001). Smiling face as anchor for pain intensity scales. *PAIN* 89, 295-297.

Wood, J.M., Chapman, K., y Eilers, J. (2011). Tools for assessing nausea, vomiting, and retching. *Cancer Nurs.* 34, E14-E24.

Woolf, C.J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, S2-S15.

Woolf, C.J., y Costigan, M. (1999). Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96, 7723-7730.

Wu, C.L., y Raja, S.N. (2011). Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet* 377, 2215-2225.

Xu, J., Chen, X.-M., Ma, C.-K., y Wang, X.-R. (2014). Peripheral nerve blocks for postoperative pain after major knee surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD010937.

Xu, M., Petraschka, M., McLaughlin, J.P., Westenbroek, R.E., Caron, M.G., Lefkowitz, R.J., Czyzyk, T.A., Pintar, J.E., Terman, G.W., y Chavkin, C. (2004). Neuropathic pain activates the endogenous kappa opioid system in mouse spinal cord and induces opioid receptor tolerance. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 24, 4576-4584.

Yaksh, T.L., y Wallace, M.S. (2011). Chapter 18. Opioids, Analgesia, and Pain Management. In Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics, Louis S.

Goodman, L.L. Brunton, B. Chabner, y B.C. Knollmann, eds. (New York: McGraw-Hill), pp. 481-525.

Yang, W., Zilov, A., Soewondo, P., Bech, O.M., Sekkal, F., y Home, P.D. (2010). Observational studies: going beyond the boundaries of randomized controlled trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.* *88 Suppl 1*, S3-S9.

Yasaka, T., Tiong, S.Y.X., Hughes, D.I., Riddell, J.S., y Todd, A.J. (2010). Populations of inhibitory and excitatory interneurons in lamina II of the adult rat spinal dorsal horn revealed by a combined electrophysiological and anatomical approach. *Pain* *151*, 475-488.

Zadina, J.E., Hackler, L., Ge, L.J., y Kastin, A.J. (1997). A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature* *386*, 499-502.

Zahn, P.K., Umali, E., y Brennan, T.J. (1998). Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. *Pain* *74*, 213-223.

Zakine, J., Samarcq, D., Lorne, E., Moubarak, M., Montravers, P., Beloucif, S., y Dupont, H. (2008). Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth. Analg.* *106*, 1856-1861.

Zaslansky, R., Chapman, C.R., y Meissner, W. (2009). Registries for Acute Pain: Will They Advance Evidence-Based Practice? *APS Bull.* *Vol. 19*, p6-p9.

Zaslansky, R., Chapman, C.R., Rothaug, J., Bäckström, R., Brill, S., Davidson, E., Elessi, K., Fletcher, D., Fodor, L., Karanja, E., y cols. (2012). Feasibility of international data collection and feedback on post-operative pain data: proof of concept. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* *16*, 430-438.

Zaslansky, R., Rothaug, J., Chapman, C. r., Bäckström, R., Brill, S., Fletcher, D., Fodor, L., Gordon, D. b., Komann, M., Konrad, C., y cols. (2014a). PAIN OUT: The making of an international acute pain registry. *Eur. J. Pain.* Epub.

Zaslansky, R., Rothaug, J., Chapman, R.C., Backström, R., Brill, S., Engel, C., Fletcher, D., Fodor, L., Funk, P., Gordon, D., y cols. (2014b). PAIN OUT: an international acute pain registry supporting clinicians in decision making and in quality improvement activities. *J. Eval. Clin. Pract.* Epub.

Zhou, S.-F. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin. Pharmacokinet.* *48*, 689-723.

Zubrzycka, M., y Janecka, A. (2000). Substance P: transmitter of nociception (Minireview). *Endocr. Regul.* *34*, 195-201.

Zywiell, M.G., Stroh, D.A., Lee, S.Y., Bonutti, P.M., y Mont, M.A. (2011). Chronic opioid use prior to total knee arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* *93*, 1988-1993.





**Estimado/a señor/a:**

Estaríamos muy agradecidos si quisiera participar en nuestra encuesta sobre cómo se sienten los pacientes después de la cirugía. El objetivo de la encuesta es mejorar el tratamiento del dolor después de la cirugía en este departamento.

Su participación es voluntaria y la información que nos proporcione será anónima una vez nos entregue este cuestionario. Esto significa que su nombre o cualquier otra identificación serán eliminados del cuestionario una vez entregado y no serán incluidos en ningún registro que tuviéramos.

Sus respuestas a este cuestionario no se compartirán con su equipo médico o de enfermería.

Le podemos garantizar que nuestro equipo le tratará de la misma manera tanto si decide participar en la encuesta como si no.

Muchas gracias por considerar su participación en esta encuesta.

CUESTIONARIO DEL PACIENTE										
PATIENT CODE: <input style="width: 100px;" type="text"/>										
<b>Las siguientes preguntas hacen referencia al dolor que usted ha experimentado desde la operación.</b>										
<b>P1.</b> En esta escala, indique el <b>peor dolor</b> sufrido desde la operación:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
sin dolor					el peor dolor posible					
<b>P2.</b> En esta escala, indique el <b>menor dolor</b> sufrido desde la operación:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
sin dolor					el peor dolor posible					
<b>P3.</b> ¿Con qué frecuencia ha experimentado <b>dolor intenso</b> desde la operación? Rodee con un círculo el porcentaje de tiempo que mejor exprese el dolor intenso experimentado:										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
nunca dolor intenso					siempre dolor intenso					
<b>P4.</b> Rodee con un círculo el número que mejor describe cuánto <b>interfirió / impidió</b> el dolor que ha tenido desde la operación, en las siguientes actividades ...										
a. hacer <b>actividades en la cama</b> , como girar, sentarse o cambiar de posición:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no interfirió					interfirió completamente					
b. <b>respirar profundamente</b> o toser:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no interfirió					interfirió completamente					
c. <b>dormir</b> :										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no interfirió					interfirió completamente					
d. ¿Se ha <b>levantado de la cama</b> desde la operación?										
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si										
En caso afirmativo, en qué medida <b>interfirió o le impidió que realizara actividades fuera de la cama</b> como caminar, sentarse en una silla, permanecer de pie en el lavabo:										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
no interfirió					interfirió completamente					
Version 2.6 101201										

CUESTIONARIO DEL PACIENTE										
PATIENT CODE: <input style="width: 100px;" type="text"/>										
<b>P5.</b> El dolor puede afectar a su estado de ánimo y emociones. En esta escala, marque con un círculo el número que mejor muestre lo que <b>el dolor le ha hecho sentir</b> desde su operación ...										
<b>a. ansioso</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>en absoluto</b>						<b>extremadamente</b>				
<b>b. indefenso</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>en absoluto</b>						<b>extremadamente</b>				
<b>P6.</b> ¿Ha tenido usted alguno de estos <b>efectos secundarios</b> desde la operación? Rodee con un círculo el "0" si no ha tenido ninguno; en caso afirmativo, indique el número que mejor exprese la intensidad de cada efecto										
<b>a. Náuseas</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>ninguna</b>						<b>intensa</b>				
<b>b. Somnolencia</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>ninguna</b>						<b>intensa</b>				
<b>c. Picor</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>ninguna</b>						<b>intensa</b>				
<b>d. Mareos</b>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>ninguna</b>						<b>intensa</b>				
<b>P7.</b> Desde su operación, ¿cuánto <b>alivio de dolor</b> ha experimentado? Rodee con un círculo el porcentaje que mejor exprese cuánto <b>alivio</b> ha experimentado con todos los <b>tratamientos</b> combinados (tratamientos con medicinas o sin ellas):										
0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
<b>sin alivio</b>						<b>alivio completo</b>				
<b>P8.</b> ¿Le habría gustado recibir <b>MÁS tratamiento del dolor</b> del que le han dado?										
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si										
<b>P9.</b> ¿Ha recibido <b>información</b> sobre las opciones del <b>tratamiento de su dolor</b> ?										
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si										
Version 2.6 101201										

ANEXO 1. Cuestionario del paciente

PATIENT CODE: <input style="width: 100px;" type="text"/>																															
CUESTIONARIO DEL PACIENTE																															
<p><b>P10.</b> ¿Se le permitió que <b>participara en la toma de decisiones</b> sobre el <b>tratamiento del dolor</b> tanto como usted quiso?</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">0</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">10</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"><b>en absoluto</b> <span style="float: right;"><b>completamente</b></span></p>											0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																					
<p><b>P11.</b> Rodee con un círculo el número que mejor describa su <b>grado de satisfacción</b> con los resultados del <b>tratamiento del dolor</b> desde la operación:</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">0</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">10</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"><b>extremadamente insatisfecho</b> <span style="float: right;"><b>completamente satisfecho</b></span></p>											0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																					
<p><b>P12.</b> ¿Ha utilizado o recibido algún <b>método no farmacológico</b> para <b>aliviar</b> su <b>dolor</b>?</p> <p><input type="checkbox"/> No    <input type="checkbox"/> Si</p> <p>En caso afirmativo, indique <b>todos los utilizados</b>:</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> compresas frías</td> <td><input type="checkbox"/> meditación</td> <td><input type="checkbox"/> respirar profundamente</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> calor</td> <td><input type="checkbox"/> acupuntura</td> <td><input type="checkbox"/> rezar</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> comentar su dolor con personal médico</td> <td><input type="checkbox"/> caminar</td> <td><input type="checkbox"/> masajes</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> comentar su dolor con amigos o parientes</td> <td><input type="checkbox"/> relajación</td> <td><input type="checkbox"/> imágenes o visualización</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><input type="checkbox"/> TENS (Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><input type="checkbox"/> distracción (como ver la TV, escuchar música, leer)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><input type="checkbox"/> otros (por favor describir): <input style="width: 200px;" type="text"/></td> </tr> </table>											<input type="checkbox"/> compresas frías	<input type="checkbox"/> meditación	<input type="checkbox"/> respirar profundamente	<input type="checkbox"/> calor	<input type="checkbox"/> acupuntura	<input type="checkbox"/> rezar	<input type="checkbox"/> comentar su dolor con personal médico	<input type="checkbox"/> caminar	<input type="checkbox"/> masajes	<input type="checkbox"/> comentar su dolor con amigos o parientes	<input type="checkbox"/> relajación	<input type="checkbox"/> imágenes o visualización	<input type="checkbox"/> TENS (Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea)			<input type="checkbox"/> distracción (como ver la TV, escuchar música, leer)			<input type="checkbox"/> otros (por favor describir): <input style="width: 200px;" type="text"/>		
<input type="checkbox"/> compresas frías	<input type="checkbox"/> meditación	<input type="checkbox"/> respirar profundamente																													
<input type="checkbox"/> calor	<input type="checkbox"/> acupuntura	<input type="checkbox"/> rezar																													
<input type="checkbox"/> comentar su dolor con personal médico	<input type="checkbox"/> caminar	<input type="checkbox"/> masajes																													
<input type="checkbox"/> comentar su dolor con amigos o parientes	<input type="checkbox"/> relajación	<input type="checkbox"/> imágenes o visualización																													
<input type="checkbox"/> TENS (Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea)																															
<input type="checkbox"/> distracción (como ver la TV, escuchar música, leer)																															
<input type="checkbox"/> otros (por favor describir): <input style="width: 200px;" type="text"/>																															
<p><b>P13.</b> ¿Ha tenido <b>dolor constante o persistente durante 3 meses</b> o más antes de venir al hospital para que le operasen?</p> <p><input type="checkbox"/> No    <input type="checkbox"/> Si</p> <p>a. En caso afirmativo, ¿qué <b>intensidad de dolor</b> experimentó la mayor parte del tiempo? Rodee con un círculo el número que mejor exprese el dolor:</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">0</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">10</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;"><b>sin dolor</b> <span style="float: right;"><b>el peor dolor posible</b></span></p> <p>b. En caso afirmativo, ¿<b>dónde</b> se localizaba este <b>dolor constante o persistente</b>?</p> <p><input type="checkbox"/> lugar de la operación    <input type="checkbox"/> en otros lugares</p> <p><input type="checkbox"/> ambos sitios (donde le operación y en otro lugar)</p>											0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																					
<b>GRACIAS POR SU TIEMPO Y POR SUS COMENTARIOS</b>																															
To be filled in by the research assistant						Research assistant code: <input style="width: 50px;" type="text"/>																									
Patient was interviewed: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes																															
If yes, please mark the reason(s):																															
<input type="checkbox"/> Too ill / weak			<input type="checkbox"/> Too much pain			<input type="checkbox"/> Requested assistance			<input type="checkbox"/> Did not understand scales																						
<input type="checkbox"/> Technical reasons (patient has no eyeglasses / is blind; can not sit up; is illiterate; arm is in cast; etc)																															
Version 2.6 101201																															



A DATE OF DATA COLLECTION:	2 0 1 Y M M D D	D RESEARCH ASSISTANT CODE:	
B TIME OF DATA COLLECTION:	H H M M	PATIENT CODE:	
C WARD WHERE DATA IS COLLECTED:		ROOM NUMBER:	

SCREENING - INCLUSION CRITERIA		yes	no	
S1	Time of data collection is POD1 AND patient is 6 hrs (minimum) in the ward	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	If <b>yes</b> to 1 and 2 and 3 • Give the Outcomes questionnaire to the patient • Complete the Process questionnaire
S2	Patient is consenting age or over	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
S3	Patient has given his assent (or consent) to participate  If <b>no</b> to S3, mark the reason(s):  <input type="checkbox"/> a. Patient is not on the ward <input type="checkbox"/> b. Patient does not wish to participate <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> b1. too ill <input type="checkbox"/> b2. too much pain <input type="checkbox"/> b3. other <input type="checkbox"/> c. Patient is asleep <input type="checkbox"/> d. Patient has visitors <input type="checkbox"/> e. It is not possible to communicate with the patient (e.g., patient is deaf, does not read/write in any of the languages in which the Outcomes questionnaire is available) <input type="checkbox"/> f. Patient is cognitively impaired (e.g., Downs syndrome, dementia, Alzheimer's disease, Cerebral Palsy) <input type="checkbox"/> g. Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	If <b>no</b> to 1 or 2 or 3: • Do not fill in the rest of the Process questionnaire • Do not give the Outcomes questionnaire to the patient • Input the screening data (up to the point you have reached) into the web mask  Special case: If <b>yes</b> to 1 and 2 and 3f and you have permission from the Ethics Committee in your hospital: • Complete the Process questionnaire • Do not give the Outcomes questionnaire to the patient

<sup>1</sup> Remember: You may interview patients who need help, e.g., are too ill or in too much pain or illiterate

DEMOGRAPHIC INFORMATION	
D1 Gender	<input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female
D2 Year of birth	1 9 Y Y
D3 Weight	<input type="text"/> kg
D4 Height	<input type="text"/> cm
D5 Nationality (check records)	<input type="text"/>
D6 Country of birth (check records)	<input type="text"/>
D7 Language of Outcome questionnaire (select one)	
<input type="checkbox"/> Arabic <input type="checkbox"/> Bahasa Malaysia <input type="checkbox"/> Danish <input type="checkbox"/> Dutch <input type="checkbox"/> English <input type="checkbox"/> Finnish <input type="checkbox"/> French <input type="checkbox"/> German <input type="checkbox"/> Hebrew <input type="checkbox"/> Italian <input type="checkbox"/> Korean <input type="checkbox"/> Mandarin <input type="checkbox"/> Romanian <input type="checkbox"/> Russian <input type="checkbox"/> Serbo-Croatian <input type="checkbox"/> Spanish <input type="checkbox"/> Swedish	

BLANK FIELDS	
Blank field 1:	<input type="text"/>
Blank field 2:	<input type="text"/>
Blank field 3:	<input type="text"/>
Blank field 4:	<input type="text"/>

Page 2 **Mark medications *given* to patient; record *cumulative* doses.** PATIENT CODE: \_\_\_\_\_

### MEDICAL HISTORY

**H1 Comorbidities**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (check all that apply):

Cancer	<input type="checkbox"/> <b>Cancer</b>
Renal	<input type="checkbox"/> <b>Renal</b> insufficiency or disease <b>without dialysis</b> <input type="checkbox"/> <b>Renal</b> disease <b>requiring dialysis</b>
Psychiatric	<input type="checkbox"/> <b>Affective disorders</b> (depression, anxiety, phobia, PTSD, bipolar disorder) <input type="checkbox"/> <b>Schizophrenia</b> <input type="checkbox"/> <b>Alcohol</b> use disorder <input type="checkbox"/> <b>Current smoker</b> <input type="checkbox"/> <b>Substance abuse</b> of drugs (legal and illegal)
Cardiovascular	<input type="checkbox"/> <b>Hypertension</b> <input type="checkbox"/> <b>Coronary artery</b> disease or <b>myocardial infarction</b> or <b>cerebral vascular accident</b>
Hematology	<input type="checkbox"/> <b>Sickle cell disease</b>
GI disease	<input type="checkbox"/> <b>Liver Cirrhosis</b> <input type="checkbox"/> History or current upper or lower <b>GI ulcer</b> (peptic or duodenal ulcer disease) <input type="checkbox"/> <b>Irritable bowel disease</b> (Crohn's disease, ulcerative colitis)
Pulmonary disease	<input type="checkbox"/> <b>Asthma</b> <input type="checkbox"/> <b>Sleep apnea</b> <input type="checkbox"/> Chronic Obstructive Pulmonary Disease ( <b>COPD</b> )
Neurologic	<input type="checkbox"/> <b>Fibromyalgia</b>
Steroid use	<input type="checkbox"/> Regular administration of <b>oral or parenteral corticosteroid</b> medications (exclude topical or inhaled steroids)
Multiple trauma	<input type="checkbox"/> At least 1 <b>fracture(s) / laceration(s) / tissue damage</b> in addition to the current reason for surgery
Other surgery	<input type="checkbox"/> Patient has already undergone <b>another surgery</b> during current hospitalization
	<input type="checkbox"/> <b>Other, specify:</b> _____

**H2 Existing condition** (check medical record)

Pregnancy, Week:      not relevant    not possible to obtain the information

Lactation    not relevant    not possible to obtain the information

**H3 Did the patient receive any opioid(s) before the current admission?**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

	Immediate release (PO & other)	Controlled release; (PO & other)
Buprenorphine	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ $\mu$ g\hr <small>transdermal</small>
Codeine	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ mg\day
Fentanyl	<input type="checkbox"/> _____ $\mu$ g\hr <small>transmucosal / intranasal</small>	<input type="checkbox"/> _____ $\mu$ g\hr <small>transdermal</small>
Hydrocodone	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ mg\day
Hydromorphone	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ mg\day
Morphine	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ mg\day
Oxycodone	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ mg\day
Oxycodone (with Naloxon)	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ mg\day
Pethidine (Meperidine)	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ mg\day
Tapentadol	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ mg\day
Tilidin (w/wo Naloxon)	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ mg\day
Tramadol	<input type="checkbox"/> _____ mg\day	<input type="checkbox"/> _____ mg\day
Other, specify: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Version 2.6 101216

Page 3 **Mark medications *given* to patient; record *cumulative* doses.** PATIENT CODE:

**PRE - MEDICATION**

**M1 Sedatives (pre-medication)**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

	p.o.	i.v.
Diazepam	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Dikaliumchlorazepat	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Haloperidol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Lorazepam	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Midazolam	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Promethazine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg

**M2 Non-opioids (pre-medication)**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

	p.o.	i.v.	i.m.	supp.
Celecoxib	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Diclofenac	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Etoricoxib	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Gabapentin	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ibuprofen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketoprofen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketorolac	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Metamizol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Naproxen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Nefopam	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Paracetamol (Acetaminophen)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Parecoxib	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Pregabalin	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Version2.6 101216

**PRE - MEDICATION**

**M3 Opioids (pre-medication)**

yes  no  not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

	Immediate release (PO & other)	Controlled release (PO & other)	i.v.	i.m.	supp.	s.c.
Buprenorphine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr
Codeine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Fentanyl	<input type="checkbox"/> µg/hr transmucosal	<input type="checkbox"/> µg/hr transdermal	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr
Hydrocodone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Hydromorphone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Morphine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Nalbuphine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Oxycodone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Oxycodone (with Naloxon)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Pethidine (Meperidine)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Piritramide	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Sufentanil	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Tapentadol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Tilidin (w/wo Naloxon)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Tramadol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**SURGICAL PROCEDURE(S)**

**P1 Surgical procedure(s)**

use ICD-9 codes link <http://icd9cm.chrisendres.com/index.php?action=proclist>

	ICD-9 Procedure Code		Text (only for your notes, not necessary for mask)
1	<input type="text"/>	1	<input type="text"/>
2	<input type="text"/>	2	<input type="text"/>
3	<input type="text"/>	3	<input type="text"/>
4	<input type="text"/>	4	<input type="text"/>

**P2 Duration of surgery**

**Start surgery:**

Date:    Y  M  M  D  D

Time:  H  H  M  M

**End surgery:**

Date:    Y  M  M  D  D

Time:  H  H  M  M

Page 5

**Mark medications *given* to patient; record *cumulative* doses.**

PATIENT CODE:

INTRA-OPERATIVE

**M4 General anaesthesia (intra-op)**

yes     no     not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

Inhalational
 IV

**M5 Regional anaesthesia (RA) (intra-op)**

yes     no     not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

Epidural

Spinal

Brachial plexus

Femoral

Sciatic

Paravertebral

Other:

Other:

In M5: Mark the RA medication(s) given in the RA column

**M6 Non-opioids (intra-op)**

yes     no     not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

	i.v.	i.m.	supp.
Clonidine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Diclofenac	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ibuprofen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketamine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketoprofen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketorolac	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Metamizol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Naproxen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Nefopam	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Paracetamol (Acetaminophen)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Parecoxib	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Other, specify: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 150px; height: 15px;"></span>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 150px; height: 15px;"></span>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	i.v.	i.m.	supp.

Version2.6 101216

Page 6 **Mark medications *given* to patient; record *cumulative* doses.** PATIENT CODE:

**INTRA-OP**

**M7 Wound infiltration (intra-op)**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible; analgesic is not recorded):

Single shot by surgeon    Indwelling catheter    Other, specify:     Other, specify:

**M8 Opioids & local anaesthetics (intra-op)**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

	RA (see M5)	i.v.	i.m.	s.c.
Alfentanil	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Buprenorphine	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr
Codeine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Fentanyl	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr
Hydrocodone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Hydromorphone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Morphine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Nalbuphin	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Oxycodone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Pethidine (Meperidine)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Piritramid	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Remifentanil	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Sufentanil	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Tramadol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Bupivacaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levobupivacaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lidocaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prilocaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ropivacaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	RA	i.v.	i.m.	s.c.

Version2.6 101216

Mark medications *given* to patient; record *cumulative* doses.

PATIENT CODE:

**RECOVERY ROOM**

**M9 Non-opioids (recovery room)**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

	p.o.	i.v.	i.m.	supp.
Celecoxib	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Clonidine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Diclofenac	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Etoricoxib	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Gabapentin	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ibuprofen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketamine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketoprofen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketorolac	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Metamizol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Naproxen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Nefopam	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Paracetamol (Acetaminophen)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Parecoxib	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Pregabalin	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	p.o.	i.v.	i.m.	supp.

**M10 Regional analgesia (recovery room)**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

<input type="checkbox"/> Epidural	<input type="checkbox"/> Spinal	<input type="checkbox"/> Brachial plexus	<input type="checkbox"/> Femoral
<input type="checkbox"/> Sciatic	<input type="checkbox"/> Paravertebral	<input type="checkbox"/> Other: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Other: <input type="text"/>

In M11: (1) Mark the RA medication(s) given in the RA column  
 (2) If the medication was given as PCA, tick appropriate box in the PCA column

Page 8 **Mark medications *given* to patient; record *cumulative* doses.** PATIENT CODE:

**RECOVERY ROOM**

**M11 Opioids & local anaesthetics (recovery room)**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible)

	Immediate release (PO & other)	Controlled release (PO & other)	RA (see M10)	i.v.	i.m.	supp.	s.c.	PCA (see M10)
Buprenorphine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/>
Codeine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Fentanyl	<input type="checkbox"/> µg/hr transmucosal	<input type="checkbox"/> µg/hr transdermal	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/>				
Hydrocodone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Hydromorphone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Morphine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Nalbuphin	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Oxycodone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Oxycodone (with Naloxone)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Pethidine (Meperidine)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Piritramid	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Sufentanil	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Tapentadol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Tilidin (w/wo Naloxon)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Tramadol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Bupivacaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levobupivacaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lidocaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prilocaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ropivacaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Naloxone (only as an antagonist for respiratory depression)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
	Immediate release (PO & other)	Controlled release (PO & other)	RA	i.v.	i.m.	supp.	s.c.	PCA

Page 9 **Mark medications *given* to patient; record *cumulative* doses.** PATIENT CODE:

**WARD**

**M12 Non-opioids (ward)**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

	p.o.	i.v.	i.m.	supp.
Celecoxib	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Clonidine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Diclofenac	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Etoricoxib	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Gabapentin	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ibuprofen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketamine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketoprofen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Ketorolac	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Metamizol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Naproxen	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Nefopam	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Paracetamol (Acetaminophen)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Parecoxib	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Pregabalin	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	p.o.	i.v.	i.m.	supp.

**M13 Regional analgesia (ward)**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

<input type="checkbox"/> Epidural	<input type="checkbox"/> Spinal	<input type="checkbox"/> Brachial plexus	<input type="checkbox"/> Femoral
<input type="checkbox"/> Sciatic	<input type="checkbox"/> Paravertebral	<input type="checkbox"/> Other: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Other: <input type="text"/>

In M14: (1) Mark the RA medication(s) given in the RA column  
 (2) If the medication was given as PCA, tick appropriate box in the PCA column

Version2.6 101216

Page 10 **Mark medications *given* to patient; record *cumulative* doses.** PATIENT CODE: \_\_\_\_\_

**WARD**

**M14 Opioids & local anaesthetics (ward)**

yes    no    not possible to obtain the information

If yes, which (multiple answers possible):

	Immediate release (PO & other)	Controlled release (PO & other)	RA (see M13)	i.v.	i.m.	supp.	s.c.	PCA (see M13)
Buprenorphine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/>
Codeine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Fentanyl	<input type="checkbox"/> µg/hr transmucosal	<input type="checkbox"/> µg/hr transdermal	<input type="checkbox"/> µg/hr	<input type="checkbox"/>				
Hydrocodone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Hydromorphone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Morphine	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Nalbuphin	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Oxycodone	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Oxycodone (with Naloxone)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Pethidine (Meperidine)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Piritramid	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Sufentanil	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Tapentadol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Tilidin (w/wo Naloxon)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Tramadol	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
Bupivacaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Levobupivacaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lidocaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prilocaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ropivacaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other, specify: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Naloxone (only as an antagonist for respiratory depression)	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/> mg	<input type="checkbox"/>
	Immediate release (PO & other)	Controlled release (PO & other)	RA	i.v.	i.m.	supp.	s.c.	PCA

**M15 Measurement of pain:** Was pain documented as defined in the SOPs?

yes    no    not possible to obtain the information

Version2.6 101216