

**EVIDÈNCIA CIENTÍFICA DEL TRACTAMENT  
FARMACOLÒGIC DEL DOLOR POSTOPERATORI EN  
CIRURGIA ORTOPÈDICA I/O TRAUMATOLÒGICA I DE  
L'ESPASTICITAT PER MALALTIA NEUROLÒGICA NO  
PROGRESSIVA**

Memòria presentada per Eva Montané i Esteva, per a l'obtenció del títol de Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona.

Director de la tesi: Dr. Antoni Vallano Ferraz

Juliol 2007

**Facultat de Medicina  
Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia  
Universitat Autònoma de Barcelona**

Pour entrer dans le secret des choses, il faut d'abord se donner à elles.

Simone de Beauvoir

## AGRAÏMENTS

Al Doctor Antoni Vallano, que ha estat el meu tutor en diferents projectes de recerca realitzats durant la residència, en l'etapa de becària i posteriorment amb aquesta tesi doctoral. Vull agrair molt especialment la seva dedicació i docència durant tots aquests anys de treball en comú.

Al Professor Joan-Ramon Laporte, que en el transcurs d'aquests anys ha estat i és un referent en l'àmbit de la farmacologia clínica i de la recerca, vull agrair que m'hagi involucrat en els dos projectes que formen part d'aquesta tesi. Als coautors de la revisió sistemàtica del dolor postoperatori, el Doctor Xavier Vidal per les moltes hores que ha dedicat a ensenyar-me i a apreciar l'estadística, i a la Doctora Cristina Aguilera per la seva motivada participació.

Al Doctor Xavier Montalbán per la seva inestimable orientació i suggeriments aportats en la revisió de l'espasticitat, i a la Doctora Inmaculada Bori pels seus coneixements en el maneig de l'espasticitat.

A totes aquelles persones de la Fundació Institut Català de Farmacologia i del Servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (especialment al Doctor Joan Costa) que m'han donat suport o m'han ajudat en la realització de la tesi.

Al meu estimat Benoît per la seva paciència, comprensió i paraules animoses, i a la nostra filla Juliette, que tot just acaba de néixer i que a la seva manera m'ha motivat a finalitzar aquest projecte. Als meus pares, que admiro per com s'entreguen a la família així com per llur trajectòria professional, i de manera molt especial els agraeixo que m'hagin fet costat en tot moment.

# INDEX

<b>INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ</b> .....	7
<b>EL DOLOR POSTOPERATORI EN CIRURGIA ORTOPÈDICA I/O TRAUMATOLÒGICA</b>	11
Definició i epidemiologia del dolor postoperatori .....	13
El dolor postoperatori en COT .....	13
Mecanisme fisiopatològic del dolor postoperatori .....	14
Repercussions clíniques del dolor postoperatori .....	15
Avaluació clínica del dolor postoperatori .....	17
Paràmetres de mesura del dolor en els AC .....	18
Tractament del dolor postoperatori .....	20
Vies d'administració dels analgèsics .....	22
Evidència científica del tractament del dolor postoperatori en COT .....	23
<b>Objectius</b> .....	24
<b>Mètodes</b> .....	25
Estratègia de cerca .....	25
Criteris de selecció .....	25
Avaluació de la qualitat dels articles publicats i de la validesa dels estudis .....	26
Variables recollides .....	30
Anàlisi estadística .....	31
<b>Resultats</b> .....	33
Identificació i selecció dels AC .....	33
Característiques dels articles .....	35
Avaluació de la qualitat dels articles publicats i de la validesa dels estudis .....	37
Característiques dels AC .....	42
Resultats d'eficàcia i seguretat .....	47
Assaigs clínics de bona qualitat metodològica .....	48
<b>Discussió</b> .....	52
Validesa interna .....	52
Validesa externa .....	53
Fàrmacs, pauta de dosificació i resultats .....	54
Limitacions de l'estudi .....	55
Implicacions per a la pràctica clínica .....	56
Implicacions per a la recerca futura .....	56
<b>Conclusió</b> .....	57
<b>Referències bibliogràfiques</b> .....	59
<b>L'ESPASTICITAT PER MALALTIA NEUROLÒGICA NO PROGRESSIVA</b> .....	63
Definició i etiologia de l'espasticitat .....	65
Mecanisme fisiopatològic de l'espasticitat .....	65
Epidemiologia de l'espasticitat .....	67
Manifestacions clíniques de l'espasticitat .....	68

Escales de valoració clínica de l'espasticitat .....	69
Tractament de l'espasticitat .....	72
Evidència científica del tractament de l'espasticitat .....	76
<b>Objectius</b> .....	77
<b>Mètodes</b> .....	78
Estratègia de cerca .....	78
Criteris de selecció .....	78
Avaluació de la qualitat dels articles publicats i de la validesa dels estudis .....	78
Variables recollides .....	79
Anàlisi estadística .....	80
<b>Resultats</b> .....	82
Identificació i selecció dels AC .....	82
Característiques dels articles .....	84
Avaluació de la qualitat dels articles publicats i de la validesa dels estudis .....	85
Característiques dels AC .....	89
Resultats d'eficàcia i seguretat .....	92
AC de bona qualitat metodològica .....	98
<b>Discussió</b> .....	99
<b>Referències bibliogràfiques</b> .....	103
 <b>DIFERÈNCIES I SIMILITUDS ENTRE ELS DOS SÍMPTOMES AVALUATS</b> .....	 107
 <b>CONCLUSIONS</b> .....	 113
 <b>ANNEXES</b>	
- Annex 1: Full de recollida de dades del dolor postoperatori en COT .....	117
- Annex 2: Referències dels AC inclosos a la revisió sistemàtica del dolor postoperatori en COT.....	133
- Annex 3: Referències dels estudis amb cegament doble i que descriuen variables estandarditzades .....	143
- Annex 4: Full de recollida de dades de l'espasticitat per malaltia neurològica no progressiva .....	148
- Annex 5: Publicacions .....	153

## ABREVIACIONS més utilitzades

AAS: Àcid acetil sal·licílic

AC: Assaig clínic

AINE: Antiinflamatoris no esteroïdals

ASA (*American Society of Anesthesiologists*): Societat Americana d'Anestesiòlegs

AUC (*Area Under Curve*): Àrea sota la corba

AVC: Accident cerebrovascular

AVD: Activitats de la vida diària

CONSORT (*Consolidated Standards for Reporting of Trials*): Normes Consolidades per a la Publicació d'Assaigs Clínics

COT: Cirurgia ortopèdica i/o traumatològica

ds: desviació estàndard

ELA: Esclerosi lateral amiotròfica

EM: Esclerosi múltiple

EVA: Escala visual analògica

GABA: Àcid gamma aminobutíric

ICC (*Intraclass Coefficient Correlation*): Coeficient de correlació intraclasse

MBE: Medicina basada en l'evidència

NNT (*Number Needed to Treat*): Nombre necessari de pacients per tractar

PCA (*Patient Controlled Analgesia*): Analgèsia controlada pel pacient

PCT: Paracetamol

PID (*Pain Intensity Difference*): Diferència d'intensitat del dolor

QUOROM (*Quality of Reporting of Meta-analyses*): Qualitat de la publicació de les metaanàlisis

SCI (*Science Citation Index*): Índex de citació científica

SPID (*Summed Pain Intensity Difference*): Sumatori de les diferències d'intensitat del dolor

TOTPAR (*Total Pain Relief*): Milloria total del dolor

# **INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ**

Les àrees de cirurgia traumatològica i ortopèdica i de rehabilitació estan relacionades entre sí, i sovint s'agrupen en una disciplina funcional específica que s'anomena àrea de Traumatologia i Rehabilitació. Fins i tot, hi ha centres d'assistència mèdica específics que integren les activitats d'ambdues especialitats.

Dos símptomes molt freqüents i ben caracteritzats en l'àrea de Traumatologia i Rehabilitació són el dolor postoperatori, secundari a la cirurgia ortopèdica i/o traumatològica (COT), i l'espasticitat, relacionada sobretot amb les patologies neurològiques cròniques que són ateses als serveis de Rehabilitació.

Les incidències del dolor postoperatori en COT i de l'espasticitat són elevades i van en augment ja que, tant el dolor postoperatori per COT de pròtesi de maluc o genoll, com l'espasticitat secundària a malaltia vascular cerebral, estan directament relacionades amb l'envelliment de la població. El dolor postoperatori i l'espasticitat són molt invalidants, interfereixen les activitats i la qualitat de vida dels pacients, i molt sovint es tracten amb diferents tipus de medicaments (analgèsics i relaxants musculars respectivament).

La influència a la pràctica clínica de l'anomenada medicina basada en l'evidència (MBE) és cada vegada més gran. La MBE és la pràctica mèdica que combina la valoració crítica de les proves científiques disponibles amb l'expertesa professional a l'hora de prendre decisions clíniques sobre l'atenció dels pacients. L'objectiu principal de la MBE és que l'activitat mèdica es basi en els resultats dels estudis científics de bona qualitat que són els que reflecteixen l'estat actual dels millors coneixements. Les revisions sistemàtiques i les metaanàlisis d'assaigs clínics (AC) controlats i aleatoritzats són els estudis que, en teoria, tindrien un grau o nivell d'evidència més alt.

No s'han identificat publicacions de revisions sistemàtiques específiques d'AC que avaluïn l'eficàcia dels analgèsics en el tractament del dolor postoperatori en COT ni tampoc dels fàrmacs orals pel tractament de l'espasticitat per malaltia neurològica no progressiva. Per



això, s'ha decidit fer una anàlisi sistemàtica de la millor evidència científica que recolza l'ús dels fàrmacs que s'utilitzen per tractar ambdós símptomes.

A continuació, es planteja revisar per separat l'evidència científica del tractament farmacològic d'aquestes dues simptomatologies freqüents en l'àrea de Traumatologia i Rehabilitació.

**EL DOLOR POSTOPERATORI EN  
CIRURGIA ORTOPÈDICA I/O  
TRAUMATOLÒGICA**

### **Definició i epidemiologia del dolor postoperatori**

El dolor postoperatori és agut i previsible perquè està relacionat amb l'agressió de l'acte quirúrgic<sup>1</sup>. El dolor postoperatori és freqüent, però les dades de prevalença disponibles oscil·len molt segons els resultats dels diferents estudis internacionals publicats (del 22% al 67% dels pacients postoperats)<sup>2-8</sup>. En els estudis d'àmbit nacional, entre una tercera part i la meitat dels pacients intervinguts presenten dolor d'alta o moderada intensitat en les primeres 24 hores<sup>9,10</sup>. Aquestes variacions són degudes principalment a les diferències quant a la localització geogràfica -diferents països i centres mèdics on es van realitzar les intervencions quirúrgiques-, les característiques de la població, les escales utilitzades en la mesura de la intensitat del dolor, el temps transcorregut des de la intervenció, les localitzacions de les intervencions quirúrgiques, i les diferents tècniques anestèsiques i pautes analgèsiques utilitzades<sup>11,12</sup>.

### **El dolor postoperatori en COT**

La COT inclou les intervencions a extremitats superiors, extremitats inferiors i raquis. És un dels tipus de cirurgia que provoca dolor amb més freqüència i de major intensitat<sup>13,14</sup>. La intensitat del dolor de la COT és màxima entre les 3 i 6 hores després de la cirurgia, s'estabilitza entre les 24 i 36 hores, i disminueix a partir del tercer dia postoperatori. No obstant, en cirurgia articular, la durada pot ser més llarga i arribar fins al sisè o setè dia<sup>15</sup>. La intensitat del dolor també depèn de la zona òssia implicada en la cirurgia. El dolor de la cirurgia de raquis és molt més freqüent que el de la cirurgia de maluc per fractura de coll de fèmur<sup>15</sup>. La intensitat del dolor en cirurgia de les extremitats inferiors augmenta com més distal és la cirurgia<sup>16</sup>.

Les lesions òssies són més doloroses que les lesions de parts toves degut a que el periosti és, de totes les estructures somàtiques profundes, el que presenta el llindar més baix per al dolor. Els receptors del dolor situats al periosti estan formats per terminacions nervioses mielinitzades de tipus A i C<sup>7</sup>.

El dolor postoperatori de la COT, que apareix com a conseqüència d'estímuls nociceptius provocats per l'agressió quirúrgica, també està relacionat amb factors dependents del pacient (edat i sexe), de la cirurgia (tipus d'intervenció quirúrgica, tècnica i durada), de la tècnica anestèsica (regional o general) i del centre mèdic i personal sanitari (formació, instal·lacions, etc.)<sup>17</sup>.

Una de les característiques del dolor postoperatori en COT és l'augment de la intensitat del dolor amb la mobilització i la rehabilitació postoperatoria. Així, en el quart dia postoperatori, al voltant del 40% dels pacients postoperats de cirurgia ortopèdica refereixen dolor d'intensitat superior a 60 mm en l'escala analògica visual<sup>15</sup>. És necessari aconseguir una analgèsia adequada per a poder realitzar rehabilitació postquirúrgica precoç ja que facilita la recuperació ràpida de la força muscular i limita les adherències i les atrofies músculotendinoses, i prevé l'aparició de la síndrome d'algodistròfia.

### **Mecanisme fisiopatològic del dolor postoperatori**

La lesió tissular produïda per la cirurgia, d'una banda desencadena alteracions neurohumorals que són les responsables de l'hiperalgèsia perifèrica, i d'altra banda plasticitat neuronal responsable de facilitar la transmissió neuroceptiva<sup>18</sup>. Dit d'una altra manera, la lesió tissular desencadena canvis en el sistema nerviós perifèric (amb una disminució en el llindar dels nociceptors de l'aferència terminal perifèrica) i en el sistema nerviós central (amb un increment de l'excitabilitat de les neurones espinals)<sup>19</sup>. L'estimulació de les fibres nervioses (aferents) perifèriques a través dels nociceptors es produeix per substàncies algogèniques com les prostaglandines, la histamina, la serotonina, la bradicinina, la substància P, la interleucina-6, el potassi, els hidrogenions i l'àcid làctic, que s'alliberen amb la lesió tissular. Un cop s'han activat els nociceptors, l'estímul es transmet per les vies posteriors de la medul·la espinal i es condueix el dolor per les vies ascendents espinals i paraespinals fins a tàlem i hipotàlem. Des d'aquí, la informació s'envia cap a les escorces somatosensorials primària i secundària i parietal posterior. Aquestes àrees sensorials processen la informació tàctil, tèrmica i nociceptiva de tot l'organisme, així

com la durada, la intensitat i la localització de l'estímul dolorós. També, des dels nuclis del tàlem s'envien projeccions cap al sistema límbic que contribueixen a generar els aspectes emocionals i cognitius que acompanyen a la percepció del dolor.

En el dolor postoperatori per COT, els principals estímuls dels nociceptors (que desencadenen el dolor) són els traumatismes, la compressió, la inflamació i la infecció<sup>20</sup>.

### **Repercussions clíniques del dolor postoperatori**

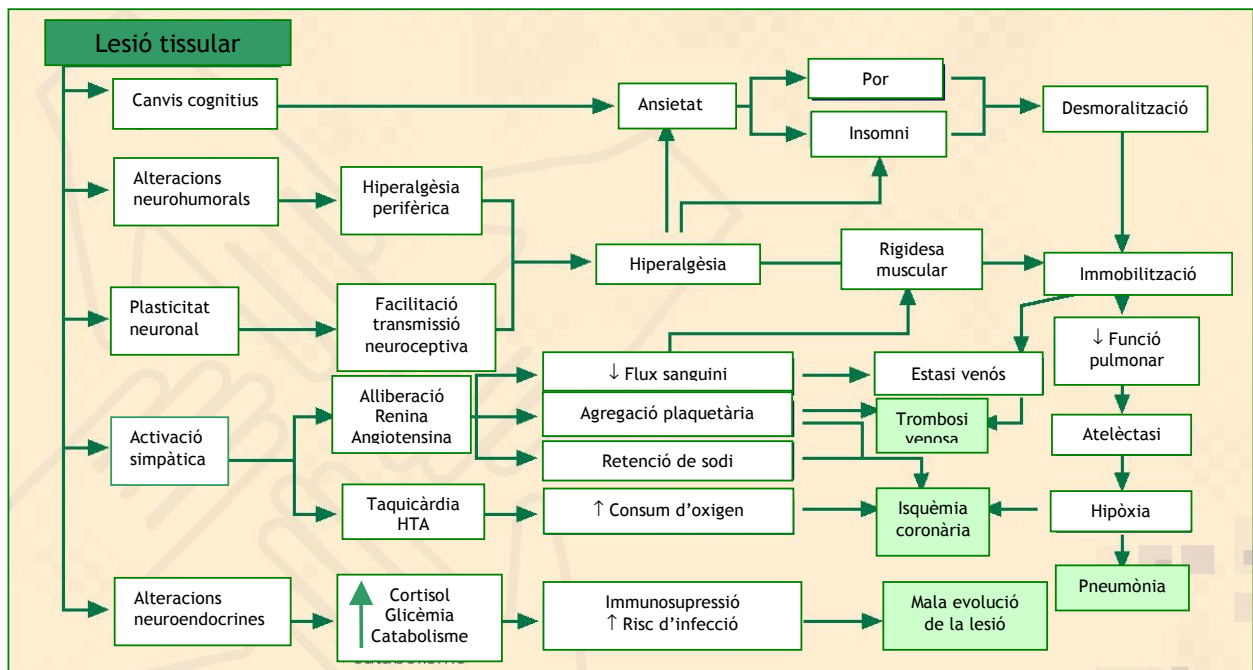
Els pacients amb dolor postoperatori presenten major morbi-mortalitat que els pacients que han rebut una pauta analgèsica eficaç<sup>19</sup>. Davant l'agressió quirúrgica l'organisme produeix<sup>21</sup>:

- augment de la secreció d'hormones catabòliques, que augmenten les resistències vasculars sistèmiques, el treball cardíac i el consum d'oxigen. Clínicament es manifesta per arítmies cardíques, hipertensió arterial, isquèmia miocàrdica, i disminució del flux sanguini que predisposa a la infecció de la ferida quirúrgica i a complicacions tromboembòliques.
- disminució de les hormones anabòliques
- activació del sistema nerviós autònom simpàtic
- disminució de la funció pulmonar
- modificacions de la funció gastrointestinal que clínicament provoca ili paralític, nàusees, i vòmits
- alteracions de l'hemostàsia afavorint la trombosis venosa

- pèrdua del teixit muscular, immunosupressió i ansietat entre d'altres.

Com a conseqüència de tots aquests efectes, s'augmenta la morbi-mortalitat dels pacients. Per això, la presència de dolor postoperatori s'ha relacionat amb la prolongació de l'estada hospitalària i secundàriament amb un augment dels costos d'hospitalització<sup>21</sup>. Els pacients d'edat avançada amb dolor cooperen menys en la rehabilitació precoç i retarden el retorn a les activitats diàries. Si bé la COT de les extremitats es relaciona poc amb les alteracions pulmonars (que són directament proporcionals a la proximitat de la cirurgia al diafragma), el risc de complicacions tromboembòliques és més elevat en la cirurgia de maluc<sup>21</sup> (Figura 1).

Figura 1. Modificacions de l'organisme degudes a la lesió tissular en el dolor postoperatori agut<sup>8</sup>



### **Avaluació clínica del dolor postoperatori**

L'avaluació del dolor sol ser feta per la declaració del propi pacient, a través de la seva experiència (autoavaluació), o en determinades situacions es fa a través d'un observador, a partir de modificacions cardíaques, respiratòries, metabòliques i psicològiques que acompanyen al dolor (heteroavaluació). Aquesta darrera és molt útil en la valoració del dolor en nens i persones amb alteracions cognitives.

Escales de valoració clínica. No es disposa de mesures objectives que avaluin el dolor ja que és una experiència personal, i la seva mesura es basa en el que el pacient refereix. Les escales més utilitzades són les escales visuals analògiques (EVA) i les escales categòriques. Ambdues poden mesurar tant la intensitat del dolor com la milloria del dolor<sup>22,23</sup>.

- Escales visuals analògiques (EVA). Són les escales que mesuren la magnitud del dolor amb més fiabilitat. N'hi ha de diferents tipus (horitzontals, verticals, curvilínies, i amb o sense gradació), essent les horitzontals les més utilitzades. Les principals avantatges de les EVA són la senzillesa d'utilització i la precisió a l'hora de marcar la puntuació. L'individu ha de marcar un punt que correspon a la intensitat (o milloria) del dolor en un segment de 100 mm. En general, es considera que un pacient té dolor postoperatori d'intensitat moderada-alta quan la puntuació en l'EVA és superior a 30 mm<sup>23</sup>.
- Escales categòriques. Sovint s'utilitzen 4 categories per descriure la intensitat del dolor i 5 categories per a la milloria del dolor (puntuacions de 0-3 i de 0-4, respectivament). També són escales senzilles d'utilitzar però estan subjectes a variacions interindividuais en la percepció de les categories. Tenen una bona correlació amb les EVA.
- Escales numèriques verbals. Són escales complementàries. La puntuació oscil·la de 0-10. També es correlacionen bé amb les EVA.

- Escales de valoració global. Són valoracions subjectives d'eficàcia, per part del metge i/o del pacient. Són escales globals, és a dir, que avaluen el conjunt de la intervenció.
- Escala d'Andersen. És una escala que avalua el dolor en repòs, amb la mobilització i amb la tos.

### **Paràmetres de mesura del dolor en els AC**

Habitualment, en els AC el dolor es mesura abans de la intervenció quirúrgica i en múltiples ocasions després de la mateixa. L'àrea sota la corba (AUC) ens mostra l'efecte analgèsic en funció del temps (mesura la intensitat del dolor o la milloria del dolor). L'AUC mostra la resposta acumulada de la intervenció, però no informa sobre el pic màxim de l'efecte analgèsic. Per tal de que les comparacions estadístiques siguin més sensibles i les diferències s'assoleixin més fàcilment, s'utilitzen els següents paràmetres<sup>24</sup>:

- PID (*Pain Intensity Difference*) o diferència d'intensitat del dolor. S'obté de restar la puntuació de la intensitat del dolor en un moment determinat de la puntuació de la intensitat del dolor en el moment inicial o basal.
- SPID (*Sum of Pain Intensity Differences*) o sumatori de les diferències d'intensitat del dolor. Equival a l'analgèsia total per una medicació, i aquesta mesura s'aproxima a l'AUC de l'efecte analgèsic, és a dir, és una estimació de la intensitat de dolor en funció del temps. Es poden utilitzar escales categòriques o EVA (VASSPID).



- TOTPAR (*Total Pain Relief*) o reducció total del dolor. S'obté del sumatori de la milloria del dolor (PR de *Pain Relief*) en cada moment mesurat. Equival a l'AUC de la millora del dolor i, per tant, és una estimació de la milloria del dolor en funció del temps. Es poden utilitzar escales categòriques o EVA (VASTOTPAR).

$$\text{TOTPAR} = \sum \text{PR}$$

No obstant, tots aquests paràmetres són difícils de traduir en termes de rellevància clínica.

- Una altra manera de representar els resultats d'eficàcia analgèsica és mitjançant el NNT (*Number Needed to Treat*) o nombre de pacients que calen ser tractats per tal de reduir el dolor d'un pacient més que en el grup comparador tractat amb placebo<sup>25</sup>. Es calcula amb la inversa de la reducció absoluta del risc<sup>26</sup>. Aquesta reducció absoluta del risc s'obté de restar la probabilitat de resposta del grup control de la probabilitat del grup tractat (incidència dels controls o no exposats [ $I_{ne}$ ]) - incidència dels exposats [ $I_e$ ]).

$$\text{NNT} = 1 / I_{ne} - I_e$$

Pel càlcul del NNT es necessiten dades dicotòmiques. En la majoria dels AC, l'únic valor disponible que descriu la magnitud de l'efecte analgèsic és la mitjana i la desviació estàndard de SPID i TOTPAR. Si disposéssim de la informació individual per cada pacient de cada assaig, les dades dicotòmiques podrien servir pel càlcul del NNT; però la realitat és que no es disposa de les dades individuals per cada pacient, pel que la conversió de les mitjanes en dades dicotòmiques esdevé problemàtica<sup>27-29</sup>.

Altres variables que s'analitzen en els AC per avaluar l'eficàcia analgèsica són la necessitat d'analgèsia de rescat, el moment d'inici i el temps que dura l'analgèsia, la quantitat d'opiacis

consumits, el temps que transcorre fins a la remedicació, la satisfacció del pacient, i l'alteració del son entre d'altres<sup>30</sup>.

### **Tractament del dolor postoperatori**

Hi ha diferents tractaments no farmacològics pel maneig del dolor postoperatori com l'estimulació elèctrica transcutània (TENS), la crioanalgesia i el suport psicològic, amb la finalitat de disminuir l'ansietat dels pacients mitjançant tècniques de respiració o fins i tot d'hipnosi<sup>21</sup>. D'altra banda, les mesures de rehabilitació postoperatoria precoç permeten fer una recuperació més àgil i disminuir la morbi-mortalitat dels pacients intervinguts<sup>31</sup>.

**Fàrmacs.** Avui en dia, el principal tractament del dolor postoperatori és el farmacològic. Els fàrmacs més freqüentment utilitzats pel tractament i/o profilaxis del dolor postoperatori són els analgèsics, opiacis i no opiacis, i els anestèsics locals<sup>32</sup>.

**Analgèsics opiacis.** Els opiacis s'uneixen específicament als receptors opiacis ( $\mu_1, \mu_2, \kappa, \delta$  i  $\sigma$ ) localitzats al cervell i a la medul·la espinal entre d'altres parts de l'organisme. Aquesta unió produeix efectes agonistes, antagonistes, agonistes parcials o agonistes-antagonistes.

El analgèsics opiacis no tenen sostre analgèsic però a mesura que s'augmenta la seva dosi augmenten els efectes adversos. Els efectes adversos més freqüents són les nàusees i els vòmits, però cal recordar que també produeixen sedació, disminució de la motilitat intestinal i en pacients predisposats poden arribar a produir depressió respiratòria. La tolerància i la dependència en aquest tipus de pacients són infreqüents donat que no calen administracions prolongades.

**Analgèsia controlada pel pacient.** Per tal d'individualitzar millor la dosi de cada pacient i assolir-ne la idònia amb rapidesa, s'ha suggerit que l'autoadministració dels analgèsics després de la cirurgia podria ser molt eficaç<sup>33</sup>. Existeix un dispositiu electrònic que és l'analgèsia controlada pel pacient (també anomenat PCA, de l'anglès *patient-controlled*

*analgesia*) que està preparat per alliberar una dosi determinada de fàrmac analgèsic en una infusió intravenosa segons les necessitats del pacient i es poden limitar les dosis màximes per tal d'evitar una sobredosificació involuntària.

Analgèsics no opiacis. Els més utilitzats són els antiinflamatoris no esteroïdals (AINE), el paracetamol (PCT), el metamizol i l'àcid acetil salicílic (AAS). Els AINE inhibeixen la ciclooxigenasa i la síntesis de les prostaglandines, del tromboxà A i de la prostaciclina. Degut als efectes gastrointestinals, la toxicitat renal i les alteracions de les plaquetes, els AINE s'han d'utilitzar amb precaució.

Anestèsics locals i tècniques anestèsiques. Els anestèsics locals s'han estat utilitzant de manera generalitzada com a analgèsics. Actuen bloquejant els canals de sodi neuronals. Les principals tècniques anestèsiques utilitzades són l'analgèsia regional contínua (per exemple, l'analgèsia epidural), la infiltració de la ferida quirúrgica, i els bloqueigs dels nervis perifèrics, que dependran de la localització de la intervenció quirúrgica. Els principals efectes adversos dels anestèsics locals són de tipus cardíac (arítmies, hipotensió) i neurològic (confusió, vertigen i en rares ocasions convulsions).

La tècnica analgèsica que s'emprí dependrà del tipus de cirurgia que es realitzi, del centre sanitari i la seva disponibilitat d'equips anestèsics i, sobretot, de l'experiència dels metges que tractin al pacient<sup>21</sup>.

Analgèsia multimodal o balancejada. La combinació dels analgèsics que tenen diferents mecanismes d'acció o diferent via d'administració es coneix amb el nom d'analgèsia multimodal o balancejada. S'ha suggerit que la milloria de l'analgèsia podria ser secundària a l'efecte sinèrgic o additiu dels fàrmacs, i que com que permetria disminuir la dosi dels analgèsics també disminuiria la incidència i gravetat dels efectes adversos. No obstant, no hi ha dades concloents que avalin aquesta idea<sup>34</sup>.

Analgèsia presimptomàtica (*preemptive analgesia*). Es basa en l'administració d'analgèsics abans de la intervenció quirúrgica per tal de prevenir el dolor secundari a la cirurgia. Tot i que en una revisió sistemàtica es conclou que no és eficaç, els resultats són contradictoris<sup>35</sup>.

**Vies d'administració dels analgèsics.** Els analgèsics es poden administrar per diferents vies:

Oral. Tot i que és una via no invasiva i econòmica, no és d'elecció durant el postoperatori immediat ni quan el pacient presenta vòmits i/o nàusees. A partir de la reintroducció de la ingesta hídrica es podran administrar els analgèsics per aquesta via.

Intravenosa. És la via d'elecció en el pacient ingressat i sotmès a COT. Permet que l'efecte analgèsic s'assoleixi ràpidament. Els fàrmacs es poden administrar en bolus, en infusió contínua o en PCA.

Intramuscular. Aquesta via té poca utilitat ja que presenta absorció erràtica i provoca dolor. A més a més, també pot produir reaccions locals cutànies, infeccions i hematomes.

Subcutània. És una via fàcil, poc dolorosa però amb absorció erràtica (excepte les infusions contínues). Cal tenir en compte el risc d'ulceracions cutànies que produeix.

Rectal. Pot ser molt útil per a determinats analgèsics administrats en nens o quan hi ha nàusees o vòmits. També té una absorció erràtica.

Transdèrmica. A través de pegats cutanis hi ha alliberació constant de l'analgèsic (els disponibles fins ara al mercat són els opiacis). No sol ser útil per al dolor agut ja que l'efecte terapèutic és tardà i hi ha risc de sobredosificacions.

Sublingual. Es pot utilitzar per a l'administració d'opiacis. També té absorció erràtica, encara que els nivells plasmàtics terapèutics s'assoleixen ràpidament.

Epidural i intratecal. Junt amb la via intravenosa, la via epidural és d'elecció en el tractament del dolor en els pacients postoperats de COT. Es col·loca un catèter en l'espai epidural per on s'administren els analgèsics i anestèsics, principalment anestèsics locals i opiacis. La via intratecal s'utilitza menys ja que té més riscos.

### **Evidència científica del tractament del dolor postoperatori en COT**

S'han publicat diverses revisions sistemàtiques i metaanàlisis d'AC que avaluaven l'eficàcia analgèsica de diferents fàrmacs analgèsics no opiacis, opiacis i combinacions d'ambdós analgèsics en el tractament del dolor postoperatori. Aquestes revisions sistemàtiques i metaanàlisis s'han centrat en fàrmacs concrets (metamizol<sup>36</sup>, PCT<sup>37-39</sup>, AAS<sup>40</sup>, ibuprofèn<sup>41</sup>, diclofenac<sup>42,43</sup>, naproxèn<sup>44</sup>, rofecoxib<sup>45</sup>, parecoxib<sup>46</sup>, celecoxib<sup>47</sup>, ketorolac<sup>48</sup>, dextropropoxifèn<sup>49</sup>, morfina<sup>50</sup>, dihidrocodeïna<sup>51</sup> i tramadol<sup>52,53</sup>) i han inclòs pacients amb dolor postoperatori inespecífic, és a dir, per diferents tipus de cirurgia. Però, no es disposa de cap revisió sistemàtica publicada que avaluï l'evidència de l'eficàcia de tots els analgèsics i específicament en el tractament del dolor postoperatori secundari a COT.

## **OBJECTIUS**

### **OBJECTIU PRINCIPAL**

Avaluar l'evidència científica publicada del tractament farmacològic amb analgèsics en el dolor postoperatori per COT.

### **OBJECTIUS ESPECÍFICS**

- Avaluar la qualitat dels articles d'AC publicats en les revistes mèdiques que avaluen els analgèsics en el tractament del dolor postoperatori en pacients intervinguts de COT.
- Avaluar la validesa interna i la validesa externa dels AC publicats que han avaluat els analgèsics en el tractament del dolor postoperatori en pacients intervinguts de COT.
- Avaluar l'eficàcia i la tolerabilitat dels analgèsics en el tractament del dolor postoperatori en pacients intervinguts de COT.

## **MÈTODES**

S'ha realitzat una revisió sistemàtica dels AC que avaluen l'eficàcia dels analgèsics en el dolor postoperatori en pacients intervinguts de COT. Per a la descripció dels mètodes i dels resultats s'han seguit les recomanacions de la Guia QUOROM (*Quality of Reporting of Meta-analyses*)<sup>54</sup>.

### **Estratègia de cerca**

Es va realitzar una cerca a PubMed, EMBASE, i *Cochrane Library*, amb els termes MeSH: "pain, postoperative", "randomised controlled trials", "analgesics", "anti-inflammatory agents, non-steroidal" i "orthopaedics". La cerca més recent va tenir lloc al juny de 2006. També es van identificar els articles publicats en revistes mèdiques a partir de les referències bibliogràfiques d'altres articles, de revisions, de llibres i de cerques manuals. Només s'ha establert contacte amb alguns autors per aclarir algun criteri d'inclusió rellevant. No es van cercar els articles que no havien estat publicats a les revistes mèdiques.

### **Criteris de selecció**

Es van seleccionar els articles publicats en anglès, francès, alemany, italià i espanyol. Es van incloure AC aleatoritzats, de grups paral·lels, en adults que havien sigut intervinguts de COT. Es van incloure AC que avaluessin fàrmacs analgèsics no opiacis i/o opiacis administrats en el període postoperatori per via oral, intramuscular, intravenosa, subcutània, rectal o transcutània. Els AC que avaluaven anestèsics o altres fàrmacs no analgèsics, sols o combinats amb analgèsics, o fàrmacs administrats per altres vies diferents, i/o que incloïen nens o pacients intervinguts de cirurgia de columna es van excloure. Els estudis publicats en forma de cartes i casos clínics també es van excloure.

### **Avaluació de la qualitat dels articles publicats i de la validesa dels estudis**

La qualitat dels articles publicats es va avaluar amb les recomanacions de la declaració CONSORT (*Consolidated Standards for Reporting of Trials*, Normes Consolidades per a la Publicació d'Assaigs Clínics). La qualitat metodològica dels AC es va avaluar de manera independent per 3 avaluadors a través de l'escala de Jadad i l'escala de Chalmers. Les discrepàncies es van resoldre per consens.

Guia CONSORT<sup>55</sup>: inclou 22 punts i un diagrama de flux. Aquests punts es refereixen al contingut del títol, resum, introducció, mètodes, resultats i discussió del manuscrit (Taula 1).



# Dolor postoperatori en cirurgia ortopèdica i/o traumatològica

## Taula 1. Guia CONSORT

	Punt n <sup>a</sup>	Descriptor	Pàgina on es troba
<b>Títol i resum</b>	1	Com es van assignar els pacients a les intervencions	
<b>Introducció</b>			
Antecedents	2	Antecedents científics i raó de ser de l'estudi	
<b>Mètodes</b>			
Participants	3	Criteris de selecció de pacients, àmbits i llocs on es van recollir les dades	
Intervencions	4	Detalls precisos de les intervencions preteses per cada grup, i com i quan es van administrar	
Objectius	5	Objectius i hipòtesis específics	
Variables	6	Definició de les mesures dels resultats principal i secundaris, i quan procedeixi dels mètodes utilitzats per millorar la qualitat de les mesures	
Mida de la mostra	7	Com es va determinar la mida de la mostra, i quan procedeixi explicació d'anàlisi intermèdies i regles d'interrupció de l'assaig	
<b>Aleatorització</b>			
Generació de seqüència	8	Mètode utilitzat per generar la seqüència d'assignació aleatòria, incloses les restriccions	
Assignació oculta	9	Mètode utilitzat per implementar la seqüència d'assignació aleatòria, i clarificar si la seqüència es va mantenir oculta fins a l'assignació	
Implementació	10	Qui va generar la seqüència d'assignació, qui va incloure als participants i qui els va assignar a grups	
Cegament (emascarament)	11	Els qui van administrar les intervencions i els qui van avaluar els resultats, coneixien o no la intervenció assignada. Si procedeix, com es va avaluar l'èxit de l'emascarament	
Mètodes estadístics	12	Mètodes estadístics utilitzats per comparar els grups en el resultat principal o anàlisis addicionals	
<b>Resultats</b>			
Flux de participants	13	Flux de participants en cada fase. Per cada grup especificar el n <sup>o</sup> de participants assignats aleatòriament, que van rebre el tractament, que van completar el protocol de l'estudi, que es van incloure en l'anàlisi del resultat principal. Descriure les desviacions del protocol i els motius	
Reclutament	14	Dates que limiten els períodes de reclutament i de seguiment	
Dades basals	15	Característiques demogràfiques i clíniques basals en cada grup	
Nombres analitzats	16	N <sup>o</sup> de participants (denominador) de cada grup inclosos en cada anàlisi, i si l'anàlisi es va realitzar per intenció de tractar. Cal expressar els resultats en nombres absoluts	
Resultats i estimació	17	Per cada resultat principal i secundari, un resum de resultats per grup i l'efecte estimat i la seva precisió	
Anàlisis auxiliars	18	Considerar la multiplicitat i informar sobre qualsevol anàlisi realitzat, indicant els preestablert i els exploratoris	
Esdeveniments adversos	19	Tots els esdeveniments adversos o efectes col·laterals importants en cada grup d'intervenció	
<b>Discussió</b>			
Interpretació	20	Interpretació dels resultats tenint en compte les hipòtesis de l'estudi, els biaixos potencials i els perills associats a la multiplicitat d'anàlisis i variables	
Generalització	21	Generalització (validesa externa) de les troballes de l'assaig	
Evidència global	22	Interpretació general dels resultats en el context de l'evidència actual	

Escala de Jadad<sup>56</sup>: inclou l'aleatorització, el cegament doble i les pèrdues o retirades. La puntuació total oscil·la de 0 a 5 punts (Taula 2).

Taula 2. Ítems avaluats a l'escala de Jadad i puntuacions corresponents

Ítems	Puntuació
	2
S'ha descrit l'estudi com aleatoritzat?	1
	0
	2
S'ha descrit l'estudi com cegament doble?	1
	0
S'han descrit les pèrdues i retirades?	1
	0

Es dona 1 punt per a les respostes de cada ítem que siguin SI, i 0 punts per a les que siguin NO. Es dona 1 punt addicional en cas de que l'aleatorització i el cegament siguin idonis, per cadascun dels ítems. I es resta 1 punt, també per cadascun d'ells, quan no ho siguin.

Els AC s'han considerat de mínima qualitat acceptable quan, classificats segons l'escala de Jadad, tenien una puntuació total  $\geq 3$ .

Escala de Chalmers<sup>57</sup>: inclou l'aleatorització, el cegament doble i les pèrdues o retirades. La puntuació total oscil·la de 0 a 9 punts (Taula 3).

Taula 3. Ítems avaluats a l'escala de Chalmers i puntuacions corresponents

	Puntuació
<b>Mètode d'assignació del tractament</b>	
• El procés d'assignació al tractament va ser correcte i l'investigador no era capaç de predir quina era l'assignació al tractament abans d'incloure el pacient a l'estudi	3
• A l'estudi consta que s'ha realitzat aleatorització, però el mètode d'assignació al tractament no es descriu o bé, amb el mètode utilitzat va ser poc probable (encara que possible) que el tractament assignat fos conegut o sospitat pels investigadors	2
• A l'estudi consta que s'ha realitzat aleatorització, però el mètode d'assignació al tractament no es descriu i no hi havia cegament dels investigadors	1
• L'aleatorització no es menciona explícitament o els investigadors podien predir fàcilment el tractament assignat	0
<b>Cegament dels participants i de l'investigador</b>	
• A l'estudi consta que hi va haver cegament doble i els pacients, cuidadors i investigadors que avaluaven els resultats ignoraven l'assignació al tractament	3
• Hi havia cegament en l'assignació al tractament dels investigadors que avaluaven els resultats o de dues de les següents categories (pacients, cuidadors i investigadors)	2
• EL cegament va ser impossible de realitzar o impossible de provar si s'havia realitzat	1
• L'estudi es podia haver realitzat amb cegament doble però no es va fer	0
<b>Control del biaix de selecció després de l'assignació al tractament</b>	
• Tots els pacients inclosos a l'assaig i amb un tractament assignat van ser inclosos a l'anàlisi o les retirades van ser llistades i els resultats analitzats per l'assignació al tractament original i pel tractament rebut	3
• Les retirades van ser llistades en l'informe i els resultats únicament es van analitzar per l'assignació al tractament original	2
• Les retirades no van ser llistades en l'informe o els resultats únicament es van analitzar per l'assignació al tractament rebut	1
• Hi va haver retirades però no van ser llistades en l'informe i els resultats únicament es van analitzar pel tractament rebut, o les retirades van ser superiors al 15% de la mostra de pacients aleatoritzats	0

### **Variables recollides**

Un avaluador va recollir les següents variables incloses en el full de recollida de dades (Annex 1):

- Característiques de l'article: autors de l'estudi i llur procedència geogràfica, participació de la indústria farmacèutica en l'estudi, revista mèdica on es va publicar, àrea d'especialització i factor d'impacte de la revista mèdica, idioma i any de publicació de l'article. El factor d'impacte de cada revista s'ha determinat pel *Science Citation Index* de l'any 2005<sup>58</sup>. S'han considerat AC d'alt factor d'impacte quan l'índex de citació era superior a la mediana de les revistes incloses en l'estudi, baix factor d'impacte quan l'índex de citació era inferior a la mediana i sense factor d'impacte quan no tenien índex de citació.
- Característiques dels AC: disseny (mètode d'aleatorització, cegament o emmascarament, grup control de comparació, forma d'exposició a la intervenció i centres participants), càlcul de la mida de la mostra i durada de l'estudi.
- Consideracions bioètiques de l'estudi: signatura del consentiment informat dels pacients participants en l'estudi i aprovació pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica del centre on es va dur a terme l'estudi.
- Característiques dels pacients: nombre de pacients inclosos, edat i sexe dels pacients, i criteris d'inclusió i d'exclusió de la població dels AC.
- Cirurgia: tipus i localització anatòmica, categoria de l'estat funcional dels pacients segons la classificació de la Societat Americana d'Anestesiòlegs (ASA), tipus d'anestèsia, cirurgia amb col·locació de pròtesi i cirurgia artroscòpica.

- Tractament farmacològic avaluat: fàrmacs, dosis, via i moment de l'administració, durada del tractament, nombre de grups de tractament, comparació amb placebo, tractament de rescat i tractaments concomitants.
- Nombre de variables analitzades, resultats d'eficàcia (intensitat del dolor, milloria del dolor, escales avaluades i moment de l'avaluació, rescat analgèsic) i resultats de tolerabilitat (descripció, freqüència, tipus, gravetat dels efectes adversos i retirades o abandonaments pels efectes adversos).

Es va realitzar una anàlisi d'eficàcia únicament amb els AC amb cegament doble que avaluaven les variables d'eficàcia estandarditzades (PID, SPID i/o TOTPAR), que descriu les pèrdues i/o retirades, que feien l'anàlisi per intenció de tractar i que hi constava la magnitud de l'efecte de les variables d'eficàcia estandarditzades. Es va considerar a aquests AC com els de millor qualitat. S'han diferenciat els AC que avaluaven una única dosi dels que n'avaluaven múltiples.

### **Anàlisi estadística**

Es va realitzar una estadística descriptiva (freqüències, mitjanes, desviacions estàndards [ds], medianes, i màxim i mínim). La mitjana d'edat (ds) i les proporcions del sexe dels pacients de tots els AC inclosos en la revisió s'han ponderat per la mida de la mostra de cadascun dels assaigs.

La correlació de Spearman s'ha utilitzat per comparar la puntuació de les escales de Jadad i Chalmers per cada AC. També s'ha utilitzat per a la correlació entre ambdues puntuacions mitjanes amb l'any de publicació, i amb el factor d'impacte de la revista mèdica on s'ha publicat. Les comparacions entre les mitjanes de les escales de qualitat i el factor d'impacte de les revistes s'ha realitzat amb una anàlisi ANOVA; els valors de les p es van ajustar amb el mètode de Bonferroni. Les comparacions entre les mitjanes de les escales

d'avaluació i la presència de grup placebo i els diferents grups d'analgèsics avaluats s'han dut a terme amb una anàlisi ANOVA.

La concordança entre els avaluadors s'ha va avaluat amb el coeficient de correlació intraclasse (ICC) i els intervals de confiança al 95% (IC 95%). S'ha acceptat la definició d'alt nivell de concordança quan els valors de l'ICC eren  $>0,65^{59}$ .

Els AC no indexats en el *Science Citation Index*, van ser exclosos del càlcul de la mediana i de les anàlisis de correlació.

Les anàlisis estadístiques descriptives s'han dut a terme amb el paquet estadístic SPSS versió 12.0.

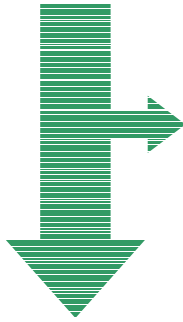
## RESULTATS

### Identificació i selecció dels AC

Es van identificar 326 estudis publicats. Se'n van excloure 178 perquè no eren AC (90), no avaluaven l'eficàcia en el tractament del dolor postoperatori (50), van incloure pacients sotmesos a cirurgies no traumatològica ni ortopèdica (35) i eren estudis experimentals en animals (3). Dels 148 estudis restants, se'n van excloure 56 perquè eren AC que comparaven anestèsics combinats o no amb analgèsics o fàrmacs no analgèsics (com clonidina, esteroids o fluradolidina) (17), van incloure pacients amb cirurgies diferents a la traumatològica o ortopèdica (11), es van administrar els fàrmacs analgèsics abans o durant la cirurgia (10), o les vies d'administració van ser l'espinal o la inhalada (7), no es va localitzar l'article o estava en un idioma diferent als establerts (6), els pacients inclosos van ser nens (4) i no eren AC aleatoritzats (1). Finalment es van seleccionar 91 articles que descrivien 92 AC que complien els criteris d'inclusió (Annex 2). En un article es van identificar dos AC que en la valoració de les revistes s'han analitzat com dos articles (Figura 2).

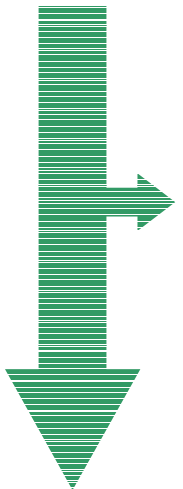
Figura 2. Selecció dels assaigs clínics

**326 estudis identificats**



- 90** no eren assaigs clínics:
  - 59 revisions narratives
  - 23 altres (cohorts, guies de pràctica clínica, cartes al director)
  - 8 metanàlisis
- 50** no van avaluar eficàcia en el dolor postoperatori
- 35** en pacients sense cirurgia ortopèdica o traumatològica (COT)
- 3** en animals

**148 assaigs clínics**



- 11** en pacients intervinguts de COT combinada amb altra cirurgia
- 11** comparació d'anestèsics combinats o no amb analgèsics
- 10** administracions del fàrmac pre o peroperatori
- 7** amb fàrmacs administrats per altres vies
- 6** amb comparacions de fàrmacs no analgèsics
- 6** no trobats o exclosos per l'idioma
- 4** en nens
- 1** no era aleatoritzat

**92 assaigs clínics**



### **Característiques dels articles**

Revista mèdica: Un 35% dels articles (32) es van publicar en revistes de farmacologia i terapèutica, un 28% (26) en revistes d'anestèsia, un 20% (18) en revistes de medicina general, un 15% (14) en revistes de traumatologia i ortopèdia i un 2% (2) en revistes d'altres àrees (Taula 4). Els articles de 84 AC (91,3%) estaven escrits en anglès, els de sis en francès i els de dos en italià. Abans de l'any 1990 es van publicar 43 AC (46,7%) i a partir de l'any 1990, 49 (53,3%). La procedència geogràfica dels autors de 58 articles va ser d'Europa (63%), i 26 d'Amèrica (28,3%) i 8 d'altres continents (8,7%). En 27 articles (29,3%) va constar explícitament el finançament de la indústria farmacèutica, en 35 (38%) la relació contractual dels autors amb la indústria farmacèutica, en 11 (12%) els agraïments dels autors per la col·laboració de la indústria farmacèutica en la realització de l'AC i en 31 (33,7%) no es va especificar. El 12% de les revistes (11) no estaven indexades en el SCI de l'any 2005. De les 81 revistes amb factor d'impacte, 41 (44,6%) tenien un factor d'impacte baix i 40 (43,5%) alt. La mediana del factor d'impacte de les revistes indexades va ser de 1,76 (marges 0,31 - 7,53).

Taula 4. Distribució de freqüències dels assaigs clínics  
per revista mèdica

Revista mèdica	Assaigs clínics	
	N	%
<i>Current Therapeutic Research</i>	7	7,6
<i>Journal of Internal Medicine Research</i>	7	7,6
<i>British Journal of Anaesthesia</i>	5	5,4
<i>Clinical Therapeutics</i>	5	5,4
<i>Current Medical Research and Opinion</i>	5	5,4
<i>Journal of Clinical Pharmacology</i>	5	5,4
<i>Arthroscopy</i>	4	4,7
<i>Acta Anaesthesiologica Scandinavica</i>	3	3,3
<i>Acta Orthopaedica Scandinavica</i>	3	3,3
<i>Anesthesiology</i>	3	3,3
<i>Canadian Journal of Anaesthesia</i>	3	3,3
<i>Anesthesia Analgesia</i>	2	2,3
<i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i>	2	2,3
<i>Clinical Drug Investigation</i>	2	2,3
<i>European Journal of Anaesthesiology</i>	2	2,3
<i>Orthopedics</i>	2	2,3
<i>Pain</i>	2	2,3
<i>Southern Medical Journal</i>	2	2,3
	<b>92<sup>a</sup></b>	<b>100</b>

<sup>a</sup> 28 revistes mèdiques incloïen un únic assaig clínic

### **Avaluació de la qualitat dels articles publicats i de la validesa dels estudis**

Guia CONSORT: la puntuació mitjana (ds) de tots els AC va ser de 10,58 (2,72). Com s'observa a la Taula 5, en el contingut dels *mètodes*, els punts menys descrits van ser la definició de les mesures dels resultats principals i secundaris (10 AC, 11%), l'especificació dels objectius i de les hipòtesis plantejades (11, 12%), la determinació del càlcul de la mida de la mostra (11, 12%) i el mètode utilitzat per generar la seqüència d'assignació aleatòria (22, 24%). En el contingut dels *resultats*, les dates que limiten els períodes de reclutament i seguiment es van descriure en 11 AC (12%), les anàlisis van ser per intenció de tractar i el nombre de participants de cada grup inclosos en cada anàlisi es va descriure en 24 (26%), i l'efecte estimat i la seva precisió per cada resultat principal i secundari es van descriure en 40 (43,5%). En el contingut de la *discussió*, la generalització o validesa externa de les troballes de l'assaig es van descriure en 13 estudis (14%), i la interpretació dels resultats tenint en compte les hipòtesis, biaixos potencials i els perills associats a la multiplicitat d'anàlisis i variables en 23 (25%).

Taula 5. Descripció de la qualitat dels assaigs clínics  
segons la Guia CONSORT

Secció de l'article	Nº de punt	Assaigs clínics n (%)
<b>Títol i resum</b>	1	64 (69,6)
<b>Introducció</b>		
Antecedents	2	67 (72,8)
<b>Mètodes</b>		
Participants	3	86 (93,5)
Intervencions	4	90 (97,8)
Objectius	5	11 (12,0)
Variables	6	10 (10,9)
Mida de la mostra	7	11 (12,0)
Aleatorització		
Generació de seqüència	8	22 (23,9)
Assignació oculta	9	5 (5,4)
Implementació	10	1 (1,1)
Cegament (emascarament)	11	75 (81,5)
Mètodes estadístics	12	84 (91,3)
<b>Resultats</b>		
Flux de participants	13	62 (67,4)
Reclutament	14	11 (12,0)
Dades basals	15	73 (79,3)
Nombres analitzats	16	24 (26,0)
Resultats i estimació	17	40 (43,5)
Anàlisis auxiliars	18	48 (52,2)
Esdeveniments adversos	19	88 (95,6)
<b>Discussió</b>		
Interpretació	20	23 (25,0)
Generalització	21	13 (14,1)
Evidència global	22	62 (67,4)

Escala de Jadad: la puntuació mitjana (ds) de tots els AC va ser de 3,46 (0,99). Un 83,7% dels AC (77) van ser de mínima qualitat acceptable. A la Taula 6 es mostra la descripció de la puntuació dels AC segons les diverses categories de l'escala de Jadad.

Taula 6. Descripció de la qualitat dels assaigs clínics segons l'escala de Jadad

	Puntuació	Assaigs clínics n (%)
	2	18 (20,9)
<b>S'ha descrit l'estudi com aleatoritzat?</b>	1	67 (77,9)
	0	1 (1,2)
	2	48 (55,8)
<b>S'ha descrit l'estudi com cegament doble?</b>	1	23 (26,7)
	0	15 (17,4)
	1	78 (90,7)
<b>S'han descrit les pèrdues i retirades?</b>	0	8 (9,3)

Escala de Chalmers: la puntuació mitjana (ds) de tots els AC va ser 5,37 (1,88). A la taula 7 es mostra la descripció dels AC segons les diverses categories de l'escala de Chalmers.

Taula 7. Descripció de la qualitat dels AC segons l'escala de Chalmers

	Puntuació	AC N (%)
<b>Mètode d'assignació del tractament</b>		
• El procés d'assignació al tractament va ser correcte i l'investigador no era capaç de predir quina era l'assignació al tractament abans d'incloure el pacient a l'estudi	3	15 (17,4)
• A l'estudi consta que s'ha realitzat aleatorització, però el mètode d'assignació al tractament no es descriu o bé, amb el mètode utilitzat va ser poc probable (encara que possible) que el tractament assignat fos conegut o sospitat pels investigadors	2	59 (68,6)
• A l'estudi consta que s'ha realitzat aleatorització, però el mètode d'assignació al tractament no es descriu i no hi havia cegament dels investigadors	1	12 (14,0)
• L'aleatorització no es menciona explícitament o els investigadors podien predir fàcilment el tractament assignat	0	0
<b>Cegament dels participants i de l'investigador</b>		
• A l'estudi consta que hi va haver cegament doble i els pacients, cuidadors i investigadors que avaluaven els resultats ignoraven l'assignació al tractament	3	47 (54,6)
• Hi havia cegament en l'assignació al tractament dels investigadors que avaluaven els resultats o de dues de les següents categories (pacients, cuidadors i investigadors)	2	24 (27,9)
• EL cegament va ser impossible de realitzar o impossible de provar si s'havia realitzat	1	0
• L'estudi es podia haver realitzat amb cegament doble però no es va fer	0	15 (17,5)
<b>Control del biaix de selecció després de l'assignació al tractament</b>		
• Tots els pacients inclosos a l'assaig i amb un tractament assignat van ser inclosos a l'anàlisi o les retirades van ser llistades i els resultats analitzats per l'assignació al tractament original i pel tractament rebut	3	19 (22,1)
• Les retirades van ser llistades en l'informe i els resultats únicament es van analitzar per l'assignació al tractament original	2	1 (1,2)
• Les retirades no van ser llistades en l'informe o els resultats únicament es van analitzar per l'assignació al tractament rebut	1	39 (45,3)
• Hi va haver retirades però no van ser llistades en l'informe i els resultats únicament es van analitzar pel tractament rebut, o les retirades van ser superiors al 15% de la mostra de pacients aleatoritzats	0	27 (31,4)

La correlació entre les mitjanes de les puntuacions de les escales de Jadad i Chalmers va ser de 0,72 ( $p < 0,001$ ), entre les mitjanes de les puntuacions de l'escala de Jadad i de la Guia CONSORT va ser de 0,41 ( $p < 0,001$ ), i entre les mitjanes de les puntuacions de l'escala de Chalmers i de la Guia CONSORT va ser de 0,46 ( $p < 0,001$ ).

Les correlacions entre les mitjanes de les puntuacions de l'escala de Chalmers, la Guia CONSORT i l'any de publicació van ser estadísticament significatives (0,24 i 0,62), així com entre les mitjanes de les puntuacions de l'escala de Chalmers, la Guia CONSORT i el factor d'impacte (0,23 i 0,30) (Taula 8).

Taula 8. Correlacions entre la mitjana de la puntuació total de la qualitat i l'any de publicació de l'article, i el factor d'impacte de la revista mèdica

	Escala Jadad	Escala Chalmers	Guia CONSORT
<b>Any de publicació</b>	0,08	0,24 <sup>†</sup>	0,62 <sup>†††</sup>
<b>Factor d'impacte</b>	0,12	0,23 <sup>†</sup>	0,30 <sup>††</sup>

<sup>†</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>††</sup>  $p < 0,005$ ; <sup>†††</sup>  $p < 0,001$

Les puntuacions mitjanes de les escales de Jadad i de Chalmers i de la Guia CONSORT van ser més altes en les revistes amb factor d'impacte alt. En canvi, només hi va haver diferències estadísticament significatives en les puntuacions mitjanes de l'escala de Jadad per a les revistes sense factor d'impacte comparades amb les d'alt factor d'impacte, així com en les puntuacions mitjanes de la Guia CONSORT i les revistes amb baix o sense factor d'impacte, comparades amb les d'alt factor d'impacte (Taula 9).

Taula 9. Mitjanes (ds) de les puntuacions totals de qualitat segons el factor d'impacte (FI) de les revistes mèdiques

	Revistes sense FI (n=11)	Revistes amb baix FI (n=41)	Revistes amb alt FI (n=40)	Total (n=92)
<b>Escala Jadad</b>	2,7 (1,3) <sup>†</sup>	3,5 (0,9)	3,6 (0,9)	3,5 (1,0)
<b>Escala Chalmers</b>	4,9 (2,3)	5,2 (1,6)	5,9 (2,0)	5,5 (1,9)
<b>Guia CONSORT</b>	8,9 (2,4) <sup>††</sup>	10,0 (2,1) <sup>†††</sup>	11,7 (3,0)	10,6 (2,7)

<sup>†</sup> p = 0.027 revistes sense FI en front revistes amb alt FI; <sup>††</sup> p=0.007 revistes sense FI en front revistes amb alt FI; <sup>†††</sup> p=0.012 revistes amb baix FI en front revistes amb alt FI.

### Característiques dels AC

**Disseny:** tots els AC eren de grups paral·lels i aleatoritzats (però només en 18 es va especificar adequadament el mètode d'aleatorització), i 75 (84,5%) eren amb cegament doble. Es van incloure pacients d'un únic centre en 34 AC (37%), 48 AC (52,2%) van ser multicèntrics i en 10 AC no constava el nombre de centres participants. Només en 11 AC (12%) es va fer una descripció del mètode de càlcul de la mida de la mostra de pacients a incloure. En 50 AC (54,3%) el grup control de comparació va ser un altre fàrmac, en 34 (37%) un grup placebo i en 8 (8,7%) el grups controls van ser un grup tractat amb un altre fàrmac i un grup tractat amb placebo. La durada de l'estudi oscil·lava entre 4 hores i 12 setmanes. En 41 AC (44,6%) la durada va ser inferior o igual a 12 hores, en 12 (13%) entre 12 i 48 hores, en 36 (39,1%) superior a 48 hores, i en 3 (3,3%) no hi constava.

**Consideracions bioètiques:** En 71 articles (77,2%) es mencionava que els pacients participants en l'estudi havien signat el consentiment informat, i en 46 (50%) constava l'aprovació pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica del centre on s'havia dut a terme l'estudi. En 43 articles (46,7%) hi constaven ambdós i en 18 (19,6%) no hi constava cap dels dos.



Pacients inclosos: Es van incloure un total de 9.596 pacients en els 92 AC. La mitjana (ds) de pacients inclosos en cada assaig va ser de 107 (72), que oscil·lava de 28 a 418. La mitjana (ds) de l'edat dels pacients inclosos va ser de 49,4 anys (17,8). El 50,2% eren homes. Els criteris de selecció més freqüents van ser el tipus de cirurgia en 77 assaigs (83,7%), que va ser de maluc i/o genoll en 35 (38%), la intensitat del dolor en 57 (62%), que va ser de moderat a greu en 52 (56,5%), i l'edat en 52 (56,5%). Altres criteris menys freqüents van ser la categoria ASA dels pacients en 16 AC (17%), només 2 van incloure pacients de risc moderat-alt (III-IV), i el tipus d'anestèsia en 7 assaigs (8%). Els criteris d'exclusió més freqüents van ser l'al·lèrgia al fàrmac de l'estudi en 51 AC (55,4%) i la presència d'antecedents d'ulcus pèptic en 51 (55,4%), d'hepatopatia en 48 (52,2%), i de nefropatia en 45 (48,9%); seguits de l'embaràs o lactància de les pacients en 40 (43%), la presa d'altre medicació concomitant en 39 (42%), o d'analgèsics abans de l'inici de l'AC en 36 (39%), la presència de cardiopatia en 27 (29%) i l'addicció a drogues en 26 (28%).

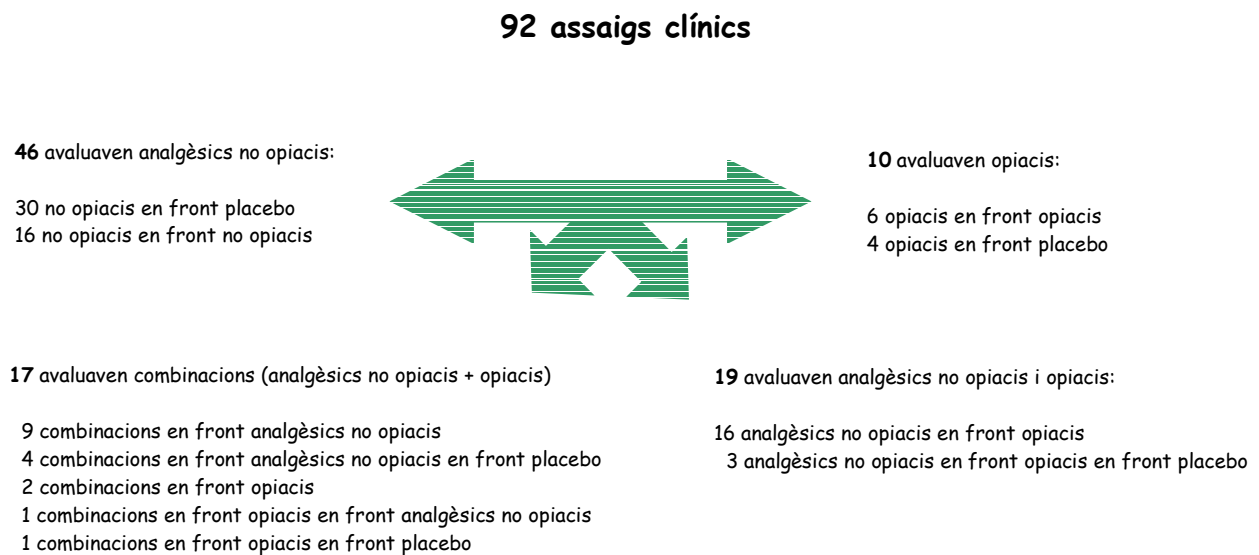
Característiques del tipus de cirurgia: En 55 (60%) es va incloure pacients amb cirurgies de diferents tipus i en 14 (15,2%) no s'especificava el tipus de cirurgia ortopèdica. En 42 AC (45,6%) es va avaluar el dolor en pacients intervinguts de cirurgia de maluc o genoll (en 22 de genoll, en 10 de maluc i en 10 de maluc o de genoll) i en 4 AC (4%) els de cirurgia de turmell o peus. En 21 AC (23%), es va col·locar una pròtesi als pacients intervinguts (en 10 de maluc, en 3 de genoll i en 8 de maluc o de genoll) i en 11 (12%) es va practicar una tècnica artroscòpica que majoritàriament va ser de genoll. La mitjana d'edat (ds) dels pacients intervinguts de pròtesi de maluc o genoll va ser de 63,8 (11,4) anys. En 27 estudis (29,3%) es va descriure que els pacients havien rebut anestèsia general.

Tractament farmacològic avaluat: En total, 7.838 pacients van rebre analgèsics i 1.758 placebo. En 24 assaigs (26,1%) es va avaluar un sol fàrmac analgèsic, en 63 (68,5%) dos analgèsics diferents i en 5 (5,4%) tres. Els fàrmacs analgèsics van ser administrats per via oral en 99 branques de tractament, per via intramuscular en 44 i per via intravenosa en 32. En 10 AC (10,9%) es van comparar diferents vies d'administració (via oral en front via intravenosa [2 assaigs] i en front via intramuscular [4], i via intravenosa en front via

intramuscular [3] i en front via subcutània [1]). En 37 AC (40,2%) es va administrar una única dosi d'un o més analgèsics, i en 55 (59,8%) es van administrar almenys dues dosis de l'analgèsic avaluat. En els AC amb administració de dosis múltiples, la durada del tractament va ser igual o inferior a 12 hores en 6, de 12 a 24 hores en 12 i el tractament va durar més de 24 hores en 34 i no constava en 3. L'ús de medicació de rescat es va descriure en 59 AC (61,1%) i en 16 (17,4%) es permetia l'ús de medicació concomitant.

En 46 AC (50%) es van avaluar analgèsics no opiacis, en 10 (10,9%) opiacis, en 19 (20,6%) analgèsics no opiacis i opiacis, i en 17 (18,5%) combinacions d'opiacis i d'analgèsics no opiacis (Figura 3).

Figura 3. Grups de fàrmacs avaluats en els assaigs clínics



L'AAS i els seus derivats, el ketorolac i el PCT, sol o en combinacions amb opiacis menors, van ser els fàrmacs més avaluats. Cadascun d'ells es va avaluar en 19 AC (20,6%) (Taula 10). Els AC que avaluaven PCT, sol o en combinacions amb opiacis menors, incloïen 1.224

pacients, els del ketorolac 884, i els de l'AAS i derivats 838. En els AC que avaluaven una dosi única, la dosi de PCT per via oral o parenteral va ser de 300 a 1.000 mg, la de ketorolac per via oral de 10 a 20 mg i per via parenteral de 10 a 30 mg, la de l'AAS o derivats per via oral o parenteral de 150 a 1.000 mg, la de morfina per via oral de 5 a 10 mg i per via parenteral de 4 mg i la de codeïna per via oral de 30 mg. En els AC amb dosis múltiples, la dosi diària de PCT per via oral o parenteral va ser de 1.800 a 4.000 mg, la de ketorolac per via oral de 20 a 90 mg i per via parenteral de 90 a 120 mg, la de l'AAS o derivats per via oral o parenteral de 500 a 2.000 mg, i la de codeïna per via oral de 120 mg.

L'inici del tractament de l'estudi es definia segons el moment d'acabament de la intervenció quirúrgica en 49 AC (53,3%) i en relació a la presència de dolor en 19 (20,6%).

Taula 10. Analgèsics avaluats en els assaigs clínics

Analgesics	Assaigs clínics n (%)
Àcid acetil sal·licílic (AAS) i derivats <sup>1</sup>	19 (20,6)
Ketorolac	19 (20,6)
Paracetamol (PCT) <sup>2</sup>	19 (20,6)
Naproxèn	11 (11,9)
Morfina	11 (11,9)
Codeïna i derivats <sup>3</sup>	10 (10,9)
Petidina	7 (7,6)
Tramadol	6 (6,5)
Propoxifè <sup>4</sup>	6 (6,5)
Ketoprofèn	6 (6,5)
Diclofenac	5 (5,4)
Metamizol	5 (5,4)
Indometacina	4 (4,3)
Pentazocina	4 (4,3)
<b>Total</b>	<b>92 (100)<sup>5</sup></b>

<sup>1</sup>En 4 assaigs clínics l'AAS es va combinar amb altres analgèsics; <sup>2</sup>En 11, el PCT es va combinar amb altres analgèsics; <sup>3</sup>En 7, la codeïna es va combinar amb altres analgèsics; <sup>4</sup>En 5, el propoxifè es va combinar amb altres analgèsics. <sup>5</sup>Altres AINE avaluats: parecoxib (3), piroxicam (3), bromfenac (2), celecoxib (2), flupirtine (2), oxifenbutazona (2), piroprofèn (2), supprofèn (2), glafenina (1), isoxepac (1), lornoxicam (1), fenilbutazona (1), tenoxicam (1), tiaramida (1), zomepirac (1). Altres opiacis avaluats: nalbufina (3), oxicodona (3), buprenorfina (2), fentanil (1), tilidina (1), oximorfona (1), papaveratum (1), ketomebidiona (1).

Com es mostra a la Taula 11, les mitjanes de les puntuacions de les escales de Jadad i de Chalmers i de la Guia CONSORT van ser més altes en els AC que s'havien comparat amb placebo.

Taula 11. Mitjanes (ds) de les puntuacions totals de qualitat segons la presència de grup placebo i els diferents grups de tractament

<b>Assaigs clínics (n=92)</b>	<b>Escala Jadad</b>	<b>Escala Chalmers</b>	<b>Guia CONSORT</b>
AC comparats amb placebo (n=42)	3,88 (0,67)	6,10 (1,14)	11,36 (2,59)
AC sense grup placebo (n=50)	3,10 (1,07)	4,94 (2,20)	9,92 (2,67)
<i>Significació estadística</i>	<i>p&lt;0,001</i>	<i>p=0,003</i>	<i>p=0,011</i>
<b>Comparacions entre analgèsics</b>			
AINE (n=46)	3,65 (0,90)	5,89 (1,61)	10,59 (3,01)
Opiacis (n=10)	3,50 (0,53)	6,00 (1,33)	11,70 (2,31)
AINE en front opiacis (n=19)	3,16 (1,17)	4,74 (1,91)	10,11 (2,28)
Combinacions en front AINE i/o opiacis (n=17)	3,24 (1,15)	4,82 (2,43)	10,41 (2,58)
<i>Significació estadística</i>	<i>p=0,222</i>	<i>p=0,043</i>	<i>p=0,511</i>

### Resultats d'eficàcia i seguretat

La mitjana (ds) del nombre de variables avaluades en cada AC va ser de 4,5 (1,6). Les variables d'eficàcia utilitzades amb major freqüència van ser la intensitat del dolor (91 assaigs, 98,9%), la valoració global del tractament del dolor (57, 62%) i la milloria del dolor (51, 55,4%). La intensitat del dolor es va valorar amb escales categòriques (71% dels AC) i/o amb EVA (56%). La milloria del dolor es va valorar amb escales categòriques (55%) i/o amb EVA (23%). La durada mitjana (ds) de l'avaluació de l'eficàcia analgèsica va ser de 6,9

(4) hores. La durada del seguiment dels efectes analgèsics no va ser superior a 24 hores en 64 assaigs (69,6%). L'ús d'analgèsics de rescat es va avaluar en 43 AC (46,7%) i el temps d'inici de l'analgèsia en 17 (18,5%).

Les variables d'eficàcia estandarditzades (PID, SPID i TOPAR) constaven o es podien calcular en 33 AC (35,9%). Els articles amb una puntuació global alta en l'escala de Jadad tenien més probabilitat de descriure les variables d'eficàcia estandarditzades ( $p=0,004$ ).

Si bé en 86 AC (93,5%) constaven els esdeveniments adversos més freqüents, el tipus es va descriure en 77 (84%) i el percentatge de pacients que els presentaven en 51 (55%). Les retirades o abandonaments dels pacients per esdeveniments adversos es van descriure en 36 AC (39%) i la gravetat en 18 (19,5%).

#### **AC de bona qualitat metodològica**

Només 30 AC (32,6%) eren amb cegament doble i descrivien variables d'eficàcia estandarditzades (Annex 3). D'aquests, 19 avaluaven una dosi única i 11 n'avaluaven dosis múltiples. Es van fer comparacions amb placebo en 18 AC (60%) i en sis (20%) la magnitud de l'efecte analgèsic del fàrmac actiu va ser similar al placebo. Es van fer comparacions directes entre fàrmacs actius en 15 AC (50%).

Posteriorment, es van seleccionar els AC amb cegament doble que descrivien les pèrdues i/o retirades, que feien l'anàlisi per intenció de tractar i que hi constava la magnitud de l'efecte de les variables d'eficàcia estandarditzades (Figura 4). Només se'n van identificar nou<sup>60-68</sup> (Taules 12 i 13).

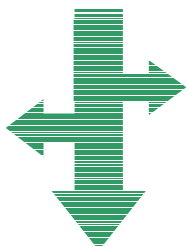
Figura 4. Selecció dels assaigs clínics (AC) de bona qualitat metodològica.

**75 AC amb cegament doble**



**6** no descriuen pèrdues ni retirades

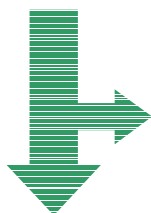
**69 AC amb cegament doble i descriuen pèrdues i/o retirades**



**41** amb anàlisi per  
protocol

**5** no van especificar el tipus d'anàlisi  
realitzada

**23 AC amb cegament doble, descriuen pèrdues i/o retirades i l'anàlisi es va fer per  
intenció de tractar (ITT)**



**14** no avaluaven variables d'eficàcia  
estandarditzades

**9 AC amb cegament doble, descriuen les pèrdues i/o retirades, l'anàlisi era per  
ITT i hi constava la magnitud de l'efecte de les variables d'eficàcia  
estandarditzades**

Taula 12. Assaigs Clínics de bona qualitat metodològica amb una dosis única d'analgèsics

Autor, any	Escala Jadad	Cirurgia	N pacients Edat (mitjana) % homes/dones	Grups de tractament (fàrmac, dosi i via d'administració)	Durada del seguiment	Pèrdues i retirades n (%)	Variables de mesura del dolor	Eficàcia	Esdeveniments adversos
Böstrom 1994 <sup>53</sup>	5	Diverses (no especificades)	200 51 anys 43/57	1) Br 25 mg (po) 2) Br 50 mg (po) 3) Br 100 mg (po) 4) Ibuprofèn 200 mg (po) 5) Ibuprofèn 400 mg (po)	6h	85 (42)	- TOTPAR - SPID, VASSPID - Valoració global - Temps fins a la remedicació - Hores amb el 50% de milloria del dolor	TOTPAR (6h): p<0,05 Ibuprofèn 400>Ibuprofèn 200; 10,6 vs 6,8 Br 100>Ibuprofèn 200; 12,5 vs 6,8 SPID (6h): p<0,05 Ibuprofèn 400>Ibuprofèn 200; 5,1 vs 2,9 Br 100>Br 50; 6,4 vs 4,1 Br 100>Ibuprofèn 200; 6,4 vs 2,9 Br 25>Ibuprofèn 200; 5,2 vs 2,9 VASSPID (6h): p<0,05 Ibuprofèn 400>Ibuprofèn 200; 158 vs 93 Br 100>Br 50; 216 vs 142 Br 100>Ibuprofèn 200; 216 vs 93 Br 25>Ibuprofèn 200; 169 vs 93	Br 25: 25% Br 50: 12% Br 100: 17% Ibuprofèn 200: 22% Ibuprofèn 400: 22%
Letteneur 1984 <sup>54</sup>	5	Diverses (no especificades)	30 ND ND	1) Carbasalat càlcic 1 g (po) 2) PL	6h	10 (33)	- VASSPID	VASSPID (6h): Carbasalat càlcic>PL; 35,6 vs 15,2	Carbasalat càlcic: 0% PL: 3%
McQuay 1986 <sup>55</sup>	5	Diverses (especificades)	150 42±13 anys ND	1) Kc 5 mg (po) 2) Kc 10 mg (po) 3) Kc 20 mg (po) 4) PCT 0,5 g (po) 5) PCT 1 g (po)	6h	0	- TOTPAR, VASTOTPAR - SPID, VASSPID - Pic de la milloria del dolor	TOTPAR (6h): d.e.s (Kc 10 i Kc 20)>PCT 0,5; (11,3 i 12,9) vs 7,4 Kc 20>Kc 5; 12,9 vs 9,5 SPID (6h): d.e.s (Kc 10, Kc 20 i PCT 1)>PCT 0,5; (4,4, 5,0 i 4,0) vs 2,4 VASTOTPAR (6h): d.e.s (Kc 10 i Kc 20)>PCT 0,5; (294 i 345) vs 201 Kc 20>Kc 5; 345 vs 250 VASSPID (6h): d.e.s (Kc 5, Kc 10, Kc 20 i PCT 1)>PCT 0,5; (120, 136, 141 i 109) vs 64	Kc 5: 30% Kc 10: 43% Kc 20: 40% PCT 0,5: 50% PCT 1: 57%
Evans 1998 <sup>56</sup>	5	Diverses (especificades)	120 43±3 anys 46/54	1) Zc 50 mg (po) 2) Zc 100 mg (po) 3) PCT 325 mg+dxp 32,5 mg (po) 4) PL	4h	0	- TOTPAR, VASTOTPAR - SPID, VASSPID - Valoració global - Pic de la milloria del dolor - Pic de PID - Durada de l'analgèsia - Pacients remedicats	SPID (4h): Zc 50>PL; 4,3 vs 2,1; p<0,01 TOTPAR (4h): (Zc 50 i PCT+dxp)>PL; (7,9 i 7,4) vs 4,7; p<0,05 VASSPID (4h): Zc 50>PL; 118 vs 62; p<0,01 VASTOTPAR (4h): Zc 50>PL; 231 vs 132; p<0,01	Sense diferències
Jarde 1997 <sup>57</sup>	4	Hallux valgus	323 52±14 anys 9/91	1) PCT 1 g (po) 2) ProPCT 2 g (iv) 3) PL	6h	9 (2,7)	- SPID - Valoració global	SPID: ProPCT>PCT; p<0,05, i ambdós >PL, p<0,01 3h: 51 vs -24; i ambdós vs -71 6h: -43 vs -153; i ambdós vs -2431	PCT: 5,7% ProPCT: 2,8% PL: 0,9%
Honig 1983 <sup>58</sup>	4	Genoll	130 29 anys 95/5	1) Suprofèn 200 mg (po) 2) Suprofèn 400 mg (po) 3) Diflunisal 750 mg (po) 4) PL	8h	0	- TOTPAR - SPID, VASSPID - Valoració global	TOTPAR (6h): d.e.s (Suprofèn 200, Suprofèn 400, i Diflunisal)>PL; (8,5, 8,1 i 6,8) vs 2,8 SPID (6h): d.e.s (Suprofèn 200, Suprofèn 400, i Diflunisal)>PL; (5,2, 4,1 i 4,4) vs 1,1 VASSPID (6h): d.e.s (Suprofèn 200, Suprofèn 400, i Diflunisal)>PL; (97, 76, i 73) vs 16 TOTPAR, SPID, i VASSPID (6h): sense diferències entre fàrmacs actius	Suprofèn: 1,6% Diflunisal: 5,9% PL: 6,2%



Taula 13. Assaigs Clínics de bona qualitat metodològica amb dosis múltiples d'analgèsics

Autor, any	Escala Jada	Cirurgia	N pacients Edat (mitjana) % homes/dones	Grups de tractament (fàrmac, dosi i via d'administració)	Durada del seguiment	Pèrdues i retirades n (%)	Variables de mesura del dolor	Eficàcia	Esdeveniments adversos
Staunstrup 1999 <sup>59</sup>	4	Genoll	73 27 anys 55/45	1ª fase: DU 2ª fase: DM a) Lornoxicam 16 mg/8h (im) b) Tramadol 100 mg/8h (im)	1ª fase: 8h 2ª fase: 3 dies	5 (7)	- TOTPAR - Valoració global - Temps fins a la remedicació - Durada de l'analgèsia - Temps fins a l'inici de l'analgèsia - Temps i pic de la milloria del dolor	TOTPAR (8h): Lornoxicam>Tramadol; 17,1 vs 11,8; p=0,01	Lornoxicam: 37% Tramadol: 69% P=0,012
Delbos 1995 <sup>60</sup>	3	Genoll	60 26±6 anys 93/7	a) ProPCT 2 g/6h (iv) b) PL Ambdós grups: PCA morfina	1 dia	5 (8)	- SPID i VASSPID - Valoració global - Consum de morfina	SPID i VASSPID (24h): sense diferències	ProPCT: 3% PL: 10%
Sinatra 2005 <sup>61</sup>	3	Genoll i maluc	151 60±15 anys 51/49	a) PCT 1 g/6h (iv) b) ProPCT 2 g/6h (iv) c) PL Ambdós grups: PCA morfina	24h	14 (9)	- TOTPAR - SPID - Valoració global - Temps fins a la medicació de rescat - Consum de morfina	TOTPAR (6h): (PCT i ProPCT)>PL; (6,6 i 7,5) vs 2,2; p<0,05 no diferències entre PCT i ProPCT SPID: (6h) (PCT i ProPCT)>PL; (2,3 i 2,5) vs -0,6; p<0,05 no diferències entre PCT i ProPCT	PCT: 65% ProPCT: 66% PL: 62%

DM: dosis múltiples; DU: dosi única; im: via intramuscular; iv: via intravenosa; PCA: *patient controlled analgesia*; PCT: paracetamol; PL: placebo; ProPCT: propacetamol; SPID/VASSPID: *summed pain intensity difference* (escala categòrica/EVA); TOTPAR: *total pain relief*.

## DISCUSSIÓ

Els resultats de la revisió sistemàtica dels AC que han avaluat l'eficàcia dels fàrmacs analgèsics en el tractament del dolor postoperatori en COT mostren que tenen importants problemes metodològics tant de validesa interna com de validesa externa. Tot i que el nombre d'AC que avaluaven el tractament analgèsic en el dolor postoperatori i el nombre total de pacients inclosos va ser relativament gran, l'evidència que aporten aquests AC és inadequada per prendre decisions clíniques i per elaborar guies terapèutiques.

### Validesa Interna

La validesa interna dels AC va ser inadequada. Cal destacar que només al voltant d'un 10% dels AC van definir clarament els objectius, la variable principal de l'estudi i el mètode de càlcul de la mida de la mostra de pacients a incloure. Només 9 dels AC es van fer amb cegament doble dels tractaments avaluats, van presentar informació adequada del nombre i de les causes de les pèrdues i/o retirades dels pacients aleatoritzats, van realitzar una anàlisi per intenció de tractar i van descriure la magnitud de l'efecte. El cegament dels tractaments avaluats és important sobretot en l'avaluació dels analgèsics<sup>69,70</sup>. L'assignació oculta inadequada exagera els efectes dels tractaments<sup>71-73</sup>. A més, els pacients exclosos després de l'assignació aleatòria haurien d'estar inclosos en les anàlisis dels efectes dels tractaments avaluats per tal d'evitar el biaix de selecció a favor del tractament analgèsic en excloure els pacients que no responen o no toleren el tractament analgèsic<sup>71,74</sup>. Moltes d'aquestes limitacions es posen ràpidament de manifest amb l'aplicació de la Guia CONSORT, però molts AC es van publicar abans de la seva implementació i encara avui en dia no totes les revistes mèdiques han implementat les normes CONSORT com estàndards a seguir per a la publicació dels AC. No obstant, s'observa una milloria significativa de la puntuació en la Guia CONSORT en relació al temps (millor en els darrers anys) i també en funció del factor d'impacte de les revistes mèdiques (millor en les revistes amb major factor d'impacte), malgrat que aquesta milloria es força discreta. En un futur caldria

millorar la validesa interna dels AC en COT i que les revistes mèdiques apliquessin normes estandarditzades com la Guia CONSORT per a millorar la qualitat de la informació dels articles publicats.

#### Validesa Externa

La mitjana de l'edat dels pacients inclosos als AC era aproximadament de 50 anys i la proporció d'homes i dones similar. La majoria dels AC van excloure pacients amb patologies rellevants i co-morbiditats prevalents, com els antecedents d'hemorràgia gastrointestinal o d'ulcus pèptic, o malaltia renal o hepàtica. El risc dels pacients segons la classificació ASA només es descrivia en pocs estudis, i en general era baix. Els participants inclosos als AC generalment no van rebre altres fàrmacs concomitants. Si es comparen les característiques dels pacients inclosos als assaigs amb les dels pacients de la pràctica clínica habitual, els darrers són d'edat més avançada, predominen les dones, sovint tenen més comorbiditat, amb un risc ASA més alt, i reben altres fàrmacs concomitants<sup>75</sup>. D'altra banda, la majoria dels AC només van incloure pacients intervinguts de cirurgia de genoll o maluc, mentre que els AC en pacients intervinguts d'altres tipus de cirurgia ortopèdica, com per exemple la cirurgia d'*halux valgus*, van ser escassos, tot i que són intervencions freqüents i clínicament rellevants. La validesa externa també estava limitada pels curts períodes d'observació dels estudis (12 hores o menys en gairebé la meitat dels assaigs), mentre que el dolor postoperatori sovint requereix dosis repetides d'analgèsics durant 2-3 dies<sup>76</sup>.

Al voltant de la meitat dels AC van ser comparats amb placebo, la meitat avaluaven l'efecte analgèsic només després d'una dosi única, i la mitjana de pacients inclosos en cada AC era baixa. Aquestes troballes són típiques dels dissenys orientats a fàrmacs i finançats per les indústries farmacèutiques, que van ser la gran majoria dels AC inclosos en aquest estudi.

Els AC futurs haurien d'incloure un major nombre de pacients i els pacients haurien de ser més representatius de la pràctica clínica quant a edat, sexe, morbiditat, risc ASA, tipus de cirurgia, i ús de fàrmacs concomitants.

### Fàrmacs, pauta de dosificació i resultats

Els analgèsics no opiacis han estat els més estudiats a la majoria dels AC (un terç es van comparar amb placebo, i menys amb opiacis o entre sí). Els analgèsics opiacis han estat avaluats en la meitat dels AC (la majoria comparats amb els analgèsics no opiacis, i pocs entre sí o amb placebo). L'AAS i els seus derivats, el ketorolac i el PCT, sol o en combinació amb altres analgèsics -sobretot amb la codeïna i el propoxifè-, van ser els analgèsics no opiacis més avaluats. La morfina i la codeïna, sovint en associació amb altres analgèsics, van ser els analgèsics opiacis més estudiats. La meitat dels estudis van avaluar una dosi única, i dels que n'avaluaven dosis múltiples, els resultats es van valorar durant les primeres 24-36 hores únicament en una tercera part dels estudis. Tot i que els estudis de dosi única poden ser útils en els assaigs exploratoris de nous fàrmacs, no són útils per establir les pautes de dosificació i el seu lloc en terapèutica.

Els AC futurs haurien de comparar analgèsics entre sí, combinacions de múltiples dosis d'analgèsics, així com estratègies d'escalada de dosis d'analgèsics pel control del dolor refractari.

Les variables i les escales o mesures de valoració del dolor van ser heterogènies, probablement degut a que no n'hi ha cap exempta de problemes<sup>77-79</sup>. Tanmateix, menys d'una tercera part dels AC van utilitzar mesures d'eficàcia estandarditzades. Pocs AC estaven ben dissenyats i molt sovint els articles no descrivien adequadament els detalls dels mètodes estadístics. Això limita la interpretació dels resultats. En gairebé la meitat dels AC comparatius amb placebo, la magnitud de l'efecte analgèsic del grup tractat amb el fàrmac actiu era reduïda o molt similar a la del grup que rebia placebo, sobretot quan es comparava una combinació d'analgèsics amb un grup control tractat amb un analgèsic junt amb un placebo. En els AC que comparaven fàrmacs actius, no es van trobar diferències entre ells, i quan hi havien diferències sovint les dosis que es comparaven no eren equipotents.

Malgrat que els esdeveniments adversos es van avaluar i descriure, els mètodes per a llur identificació i gravetat no constaven en la majoria dels assaigs. És interessant remarcar que alguns dels AINE avaluats en els AC com zomepirac<sup>80</sup>, bromfenac<sup>81</sup> i ketorolac<sup>82</sup> es van retirar, o han estat subjectes a modificacions en les condicions d'ús autoritzades, després de la seva comercialització en diferents països per problemes de toxicitat no detectats prèviament en els AC.

### Limitacions de l'estudi

Cal destacar com a principal limitació els biaixos de selecció i de publicació, perquè només s'han inclòs els estudis publicats a revistes mèdiques i no s'ha fet una recerca de tots els AC no publicats. No obstant, considerem que aquesta limitació no altera les conclusions del nostre estudi, que indiquen una baixa qualitat global dels AC i una rellevància clínica de la magnitud de l'efecte analgèsic molt discutible, perquè els AC no publicats solen ser de pitjor qualitat i tenir resultats negatius. Tanmateix, la font de les dades ha estat els articles publicats i és possible que hi hagi un biaix d'informació, és a dir que la informació la tinguin els autors però no consti a l'article publicat. Cal dir però, que la qualitat de la informació que consta als articles publicats és un indicador indirecte de la qualitat dels AC. A més, les dades que consten a la publicació és la informació que podem valorar per la presa de decisions a la pràctica clínica, i si no hi consta, no es pot contrastar ni interpretar. Recentment, les principals revistes mèdiques han establert unes normes per a la publicació dels AC i es requereix que els autors hagin registrat la informació dels AC en bases de dades públiques per poder analitzar amb més profunditat tota la informació metodològica dels AC. Malauradament, aquestes bases públiques no existien quan es van publicar els AC inclosos al nostre estudi. D'altra banda, cal destacar que actualment a Espanya la "*Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*", disposa que els AC autoritzats per l'*Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios* han de formar part d'un registre nacional d'AC públic i lliure i que el promotor està obligat a fer públics els resultats de l'AC siguin positius o no<sup>83</sup>.

### Implicacions per a la pràctica clínica

Els resultats de la revisió indiquen que la selecció del millor tractament analgèsic en el postoperatori de la cirurgia ortopèdica no pot basar-se únicament en les proves que aporten els AC publicats, ja que molt sovint responen més a finalitats comercials (la promoció i venda dels analgèsics) que a la cerca de solucions a problemes clínics (la selecció de les vies d'administració i de les pautes de dosificació més òptimes, de les millors estratègies d'esglaonament dels analgèsics i de les estratègies analgèsiques més efectives pel tractament dels dolors refractaris, etc). A més, també caldria que es tinguessin en compte altres criteris, com la toxicitat, la via d'administració, la durada d'acció i el cost, per a la selecció d'alternatives amb una raó benefici/risc i benefici/cost més favorable per al maneig del dolor postoperatori en COT.

Tanmateix, cal remarcar que el maneig terapèutic del dolor postoperatori ha de ser multimodal i multidisciplinar. A més dels analgèsics, s'han de considerar altres terapèutiques com els anestèsics i les tècniques anestèsiques. D'altra banda, el dolor postoperatori és un problema hospitalari i el seu abordatge hauria d'incloure als gestors sanitaris, personal d'infermeria, cirurgians, ginecòlegs, traumatòlegs, anestesiòlegs, rehabilitadors, psicòlegs, farmacèutics i farmacòlegs entre altres professionals. També hauria d'implicar als pacients, ja que una adequada informació abans de ser intervingut juntament amb una teràpia que disminueixi l'estrès operatori podrien ajudar molt a disminuir el dolor postoperatori.

### Implicacions per a la recerca futura

La recerca de l'eficàcia dels analgèsics en la COT hauria d'estar fonamentada en l'avaluació de variables i resultats clínicament rellevants, en grups representatius de pacients i durant períodes més llargs d'observació i caldria avaluar comparacions d'esquemes o pautes terapèutiques sobretot quan hi ha dolor refractari.

## **Conclusió**

La majoria dels articles sobre els AC publicats dels analgèsics en el tractament del dolor postoperatori en COT tenen importants limitacions d'informació relacionades amb problemes metodològics de validesa interna i de validesa externa. Les pautes de tractament avaluades estan orientades cap al fàrmac analgèsic de les companyies farmacèutiques propietàries (generalment s'avalua una dosi única i durant un període de temps curt). En conseqüència i paradoxalment al gran nombre d'AC publicats, l'evidència científica sobre l'eficàcia dels analgèsics en el postoperatori en COT és inadequada per a la presa de decisions a la pràctica clínica. Cal doncs, orientar la recerca cap a l'abordatge del problema mitjançant l'avaluació de resultats clínicament rellevants, en grups representatius de pacients i durant períodes més llargs d'observació i fent comparacions d'esquemes o pautes terapèutiques.





## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- <sup>1</sup> Nicolás Barbajero JL, Sánchez-Conde P. Tratamiento agudo postoperatorio. En: Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. 2ª Edición. Muriel Villoria C. Y Madrid Arias JL. ELA, 1995:642.
- <sup>2</sup> Parkhouse J, Lambrechts W, Simpson BRJ. The incidence of postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1961; 33:345-53.
- <sup>3</sup> Cohen FI. Postsurgical pain relief: patients status and nurses medication choices. *Pain.* 1980;9:265-74.
- <sup>4</sup> Donovan BD. Patients attitudes to postoperative pain relief: *Anaesth Intensive Care.* 1983;11:125-9.
- <sup>5</sup> Donovan M, Dillon P, McGuire L. Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical inpatients. *Pain.* 1987;30:69-78.
- <sup>6</sup> Oates JD, Snowson SL, Jayson DW. Failure of pain relief after surgery. Attitudes of ward staff and patients in postoperative analgesia. *Anaesthesia.* 1994;49:755-8.
- <sup>7</sup> Chung F, Richtie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth Anal.* 1997;85:808-16.
- <sup>8</sup> Carr DB, Miaskowski C, Dedrick SC, Williams GR. Management of perioperative pain in hospitalized patients: a national survey. *J Clin Anesth.* 1998;10:77-95.
- <sup>9</sup> Puig MM, Montes A, Marrugat J Treatment of postoperative pain in Spain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:465-70.
- <sup>10</sup> Vallano A, Aguilera C, Arnau JM, Banos JE, Laporte JR. Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:667-73.
- <sup>11</sup> Zavala S, Cañellas M, Bosch F, Bassols A, Moral MV, Baños JE. Comparative study of postoperative pain in function of the surgical service. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 1996;43:167-73.
- <sup>12</sup> Soler Company E, Faus Soler M, Montaner Abasolo M, Morales Olivas F, Martinez-Pons Navarro V. Factors affecting postoperative pain. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2001;48:163-70.
- <sup>13</sup> Vallano A, Malouf J, Payrullet P, Baños JE on behalf of the Catalan Research Group for Studying Pain in Hospital. Prevalence of pain in adults admitted to Catalan hospitals: a cross-sectional study. *Eur J Pain.* 2006;10:721-31.
- <sup>14</sup> Soler-Company E, Baños JE, Faus-Soler T, Morales-Olivas F, Montaner-Abasolo C. Analgesic use for postoperative pain: differences arise when comparing departments of surgery. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:607-14.
- <sup>15</sup> Beaussier M. Frequency, intensity, development and repercussions of postoperative pain as a function of the type of surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1998;17:471-93.
- <sup>16</sup> Saint-Maurice JP, Roux JP. Use of a new injectable analgesic in orthopedic surgery: lysine acetylsalicylate. *Cah Anesthesiol.* 1972;20:763-72.
- <sup>17</sup> Aliaga L. Dolor postoperatorio. Barcelona: Ed. Permanyer, 1996.
- <sup>18</sup> Carr DB, Gordas LC. Acute pain. *Lancet.* 1999;353:2051-8.
- <sup>19</sup> Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth.* 1989;63:139-46.
- <sup>20</sup> Sánchez-Montero F. Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas del dolor. Teorías. En: Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. Editorial ELA, Madrid, 1995.
- <sup>21</sup> Rawal N. 3: Postoperative pain and its management. In Rawal N. Management of acute and chronic pain. London: BMJ Books; 1998. pp. 51-88.
- <sup>22</sup> Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Postsurgical pain outcome assessment. *Pain.* 2002;99:101-9.
- <sup>23</sup> McQuay H, Moore A. Pain measurement, study design, and validity. In: An Evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press; 1998. p. 14-8.
- <sup>24</sup> McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. *Health Technol Assess.* 1997;1:1-135.
- <sup>25</sup> Gray A, Kehlet H, Bonnet F, Rawal N. predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence? *Br J Anaesth.* 2005;94:710-4.

- <sup>26</sup> Cook R, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ*. 1995;310:452-4.
- <sup>27</sup> Moore A, McQuay H, Gavaghan D. Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics. *Pain*. 1996;66:229-37.
- <sup>28</sup> Moore A, McQuay H, Gavaghan D. Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics: verification from independent data. *Pain*. 1997;69:127-30.
- <sup>29</sup> Moore A, Moore O, McQuay H, Gavaghan D. Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics: use of pain intensity and visual analogue scales. *Pain*. 1997;69:311-5.
- <sup>30</sup> Barden J, Edwards JE, Mason L, McQuay HJ, Moore A. Outcomes in acute pain trials: systematic review of what was reported? *Pain*. 2004;351-6.
- <sup>31</sup> Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ*. 2001;322:473-6.
- <sup>32</sup> Gibbs JM. Post-operative analgesia. *Drugs*. 1975;9:373-80.
- <sup>33</sup> Schug SA, Dodd P. Perioperative analgesia. *Aust Prescr*. 2004;27:152-4.
- <sup>34</sup> Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative pain? *Drugs*. 1999;58:793-7.
- <sup>35</sup> Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002;96:725-41.
- <sup>36</sup> Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Single-dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD003227.
- <sup>37</sup> Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004602.
- <sup>38</sup> Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth*. 2002;88:199-214.
- <sup>39</sup> Moore, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain*. 1997;70:193-201.
- <sup>40</sup> Edwards JE, Oldman AD, Smith LA, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ, et al. Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Pain*. 1999;81:289-97.
- <sup>41</sup> Po AL, Zang WY. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;53:303-11.
- <sup>42</sup> Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004768.
- <sup>43</sup> Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ. Oral ibuprofen and diclofenac in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Eur J Pain*. 1998;2:285-91.
- <sup>44</sup> Mason L, Edward JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;18;(4):CD004234.
- <sup>45</sup> Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore R. Single-dose rofecoxib for acute postoperative pain in adults: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology*. 2002;2:4.
- <sup>46</sup> Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH. Patients' global evaluation of analgesia and safety of injected parecoxib for postoperative pain: a quantitative systematic review. *Anesth Analg*. 2004;99:797-806.
- <sup>47</sup> Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral celecoxib for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004233.
- <sup>48</sup> Smith LA, Carroll D, Edward JE, Moore RA, McQuay HJ. Single-dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: systematic review with meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2000;84:48-58.
- <sup>49</sup> Collins SL, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single-dose dextropropoxyphene in post-operative pain: a quantitative systematic review. *Eur J Pharmacol*. 1998;54:107-12.
- <sup>50</sup> McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Injected morphine in postoperative pain: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17:164-74.

- <sup>51</sup> Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Single dose dihydrocodeine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002760.
- <sup>52</sup> McQuay H, Edward J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anesthesiol.* 2003;28 Suppl:S19-22.
- <sup>53</sup> Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3,453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain.* 1997;69:287-94.
- <sup>54</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet.* 1999;354:1896-900.
- <sup>55</sup> Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357:1191-4.
- <sup>56</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- <sup>57</sup> Chalmers I, Adams M, Dickersin K, Hetherington J, Tarnow-Mordi W, Meinert C, Tonascia S, Chalmers TC. A cohort study of summary reports of controlled trials. *JAMA.* 1990;263:1401-5.
- <sup>58</sup> Journal Citation Reports 2005. Disponible a: <http://go5.isiknowledge.com/portal.cgi> (Accedit el 23/03/2006)
- <sup>59</sup> Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA, Streiner DL. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol.* 1991;44:91-98.
- <sup>60</sup> Böstrom AAS, Forbes JA, Adolfsson C, Beaver WT, Bell WE. Evaluation of bromfenac and ibuprofen for pain after orthopedic surgery. *Pharmacotherapy.* 1994;14:305-13.
- <sup>61</sup> Letenneur J. Evaluation de l'activité antalgique d'un précurseur soluble de l'aspirine en chirurgie orthopédique. *Sem Hôp Paris.* 1984;60:1089-91.
- <sup>62</sup> McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D, Summerfield RJ, Bullingham RES, Moore RA. Ketorolac and paracetamol for orthopedic postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;39:89-93.
- <sup>63</sup> Evans PJD, McQuay HJ, Rolfe M, O'Sullivan G, Bullingham RES, Moore RA. Zomepirac, placebo and paracetamol/dextropropoxyphene combination compared in orthopaedic postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1998;54:927-33.
- <sup>64</sup> Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest.* 1997;14:474-81.
- <sup>65</sup> Honig WJ. Clinical comparison of the analgesic efficacy of suprofen, diflunisal and placebo in the treatment of pain after meniscectomy. *Pharmacology.* 1983;27(Suppl 1):S74-80.
- <sup>66</sup> Staunstrup H, Ovesen J, Larsen UT, Elbaek K, Larsen U, Kroner K. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:834-41.
- <sup>67</sup> Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:279-86.
- <sup>68</sup> Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology.* 2005;102:822-31.
- <sup>69</sup> McQuay HJ, Moore AR. *An evidence-based resource for pain relief.* 1998. New York: Oxford University Press.
- <sup>70</sup> Jadad AR, McQuay HJ. Meta-analyses to evaluate analgesic interventions: a systematic qualitative review of their methodology. *J Clin Epidemiol* 1996;49:235-43.
- <sup>71</sup> Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ.* 2001;323:42-6.
- <sup>72</sup> Schultz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995;273:408-12.
- <sup>73</sup> Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analysis? *Lancet.* 1998;352:609-13.

- <sup>74</sup> Moore A, McQuay H, Gavaghan D. Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics. *Pain*. 1996;229-37.
- <sup>75</sup> Mesas A, Ribera MV, Vallano A, Martínez P, Botella D, Martí J. Evaluación de la analgesia postoperatoria en un hospital quirúrgico. Comunicación oral. En: XX Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Pamplona, 8 a 11 de octubre de 2002.
- <sup>76</sup> Beaussier M. Frequency, intensity, development and repercussions of postoperative pain as a function of the type of surgery. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1998;17:471-93.
- <sup>77</sup> Collins SL, Edwards J, Moore RA, Smith LA, McQuay HJ. Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough? *Pain*. 2001;91:189-94.
- <sup>78</sup> Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Post surgical pain outcome assessment. *Pain*. 2002;99:101-9.
- <sup>79</sup> Barden J, Edwards JE, Mason L, McQuay HJ, Moore RA. Outcomes in acute pain trials: systematic review of what was reported? *Pain*. 2004;109:351-6.
- <sup>80</sup> Ross-Degnan D, Soumerai SB, Fortess EE, Gurwitz JH. Examining product risk in context. Market withdrawal of zomepirac as a case study. *JAMA*. 1993;270:1937-42.
- <sup>81</sup> Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin MM, Shuren JE, Hass AE, Thompson LJ. The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA*. 1999;281:1728-34.
- <sup>82</sup> Pharmaceuticals: restrictions in use and availability. WHO 1999. Disponible a: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/EDM\\_QSM\\_2001.3.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/EDM_QSM_2001.3.pdf) (Accedit el 10/07/2006).
- <sup>83</sup> Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Artículo 62: Garantías de transparencia. Disponible a: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf> (Accedit el 19/04/2007).

**L'ESPASTICITAT PER MALALTIA  
NEUROLÒGICA NO  
PROGRESSIVA**

### **Definició i etiologia de l'espasticitat**

L'espasticitat és un trastorn motor caracteritzat per un increment dels reflexes tòncics d'estirament (to muscular), dependent de la velocitat en la resistència a l'estirament passiu<sup>1</sup>. L'espasticitat es pot desenvolupar gradualment i oscil·la amb el temps. L'espasticitat també es coneix com a parèsia espàstica o síndrome de la motoneurona superior.

L'espasticitat és una seqüela secundària a lesions estructurals del cervell, tronc cerebral o medul·la espinal. Aquestes lesions susceptibles de produir espasticitat poden ser:

a) Malalties neurològiques no progressives:

- Accident cerebrovascular (AVC)
- Traumatisme cranial
- Paràlisi cerebral
- Lesió medul·lar

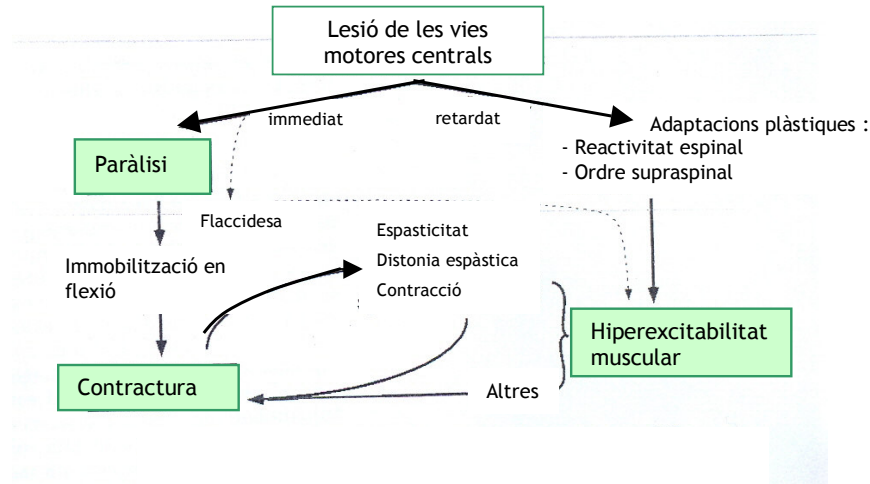
b) Malalties neurològiques progressives o malalties neurodegeneratives:

- Esclerosi múltiple (EM)
- Esclerosi Lateral Amiotròfica (ELA)

### **Mecanisme fisiopatològic de l'espasticitat**

La fisiopatologia de l'espasticitat és ara per ara poc coneguda. En l'espasticitat s'afecta la via piramidal i a vegades també es lesionen altres vies motores descendents pròximes, com la via còrticoreticuloespinal<sup>2</sup>. La lesió d'aquestes vies motores produeix una hiperexcitabilitat de la motoneurona alfa que incrementa el to muscular (Figura 5).

Figura 5. Mecanismes de lesió en l'espasticitat<sup>3</sup>



S'han postulat diferents mecanismes de producció, que tenen en comú aquest augment de l'excitabilitat de la motoneurona alfa<sup>4,5</sup>.

- Disminució de l'estímul inhibidor: la base patògena fonamental de l'espasticitat és la pèrdua o desestructuració dels mecanismes de control supraspinal, que regulen els mecanismes espinals i llurs arcs reflexes<sup>6</sup>. La lesió de les vies descendents inhibidores (corticospinal, reticulospinal i vestibulospinal) altera les relacions interneuronals, és a dir, altera les motoneurons alfa a través de les vies mono i polisinàptiques<sup>4</sup>. Conseqüentment, apareix una exageració dels reflexes polisinàptics.
- Canvis estructurals de les terminacions sinàptiques: els canvis en les propietats de les membranes o del seu potencial d'acció, secundaris a les alteracions de l'impuls sinàptic, fan que les sinapsis siguin més excitatòries<sup>6</sup>. A més a més, l'escurçament de les dendrites de les motoneurons, i el creixement col·lateral de les arrels dorsals aferents també podrien jugar un paper en la hiperexcitabilitat de la motoneurona alfa<sup>5</sup>.

En definitiva, sembla que l'espasticitat està causada per reduccions prolongades de la inhibició més que no pas per augments permanents de l'excitació<sup>6</sup>. Recentment s'ha suggerit que la hiperactivitat dels reflexes contribuirien poc a l'espasticitat muscular hipertònica<sup>7</sup>.

A la medul·la espinal s'han detectat neurotransmissors i neuromoduladors actius que participen de manera específica en els processos neuronals controlant els moviments i el to muscular. L'òxid nítric actuaria com a neuromodulador mentre que els neurotransmissors podrien excitar o inhibir diferents tipus de receptors (com per exemple el NMDA o n-metil-d-aspartat). El glutamat i l'aspartat són aminoàcids excitadors, i la serotonina també té activitat excitadora. Els neurotransmissors amb activitat inhibidora són l'àcid gamma aminobutíric (GABA), la glicina, i la norepinefrina. Malgrat es considera que cadascun dels neurotransmissors tenen un paper en el control dels moviments i del to muscular, encara ara, es desconeix amb exactitud la seva relació en el desenvolupament de l'espasticitat<sup>8</sup>.

### **Epidemiologia de l'espasticitat**

La incidència global de l'espasticitat és desconeguda, encara que s'ha suggerit que hi ha al voltant de 12 milions de persones afectades arreu del món i aproximadament mig milió als EEUU<sup>9</sup>. Les dades epidemiològiques de l'espasticitat varien en funció de la malaltia etiològica, del país que s'estudia i de l'edat de la població.

La prevalença de pacients afectes d'EM és de 75 per cada 100.000 habitants<sup>10</sup>, la prevalença de paràlisi cerebral és aproximadament de 240 per cada 100.000 nens<sup>11</sup>, i la prevalença de malalts amb AVC és entre 4.000 i 7.000 per cada 100.000 habitants majors de 64 anys<sup>12</sup>. La incidència anual de lesionats medul·lars és entre 3,2 i 5 per cada 100.000 habitants<sup>13</sup> i la incidència de pacients amb ELA és entre 1 i 3 per 100.000 habitants<sup>14</sup>.

La proporció de pacients amb aquestes patologies que desenvolupen secundàriament espasticitat depèn de la pròpia malaltia etiològica i del temps passat des de la seva instauració. Entre el 20 i el 65% dels pacients afectes d'AVC i el 65% dels que han patit



una lesió medul·lar seran espàstics als 12 mesos<sup>15,16</sup>, i més del 75% dels que presenten paràlisi cerebral i entre el 40 i el 90% dels pacients amb EM presentaran espasticitat<sup>17,18</sup>.

### **Manifestacions clíniques de l'espasticitat**

Les manifestacions clíniques dependran de la localització, extensió i cronicitat de la lesió neurològica. L'espasticitat es manifesta per dèficits sensitius, de percepció, i del control motor. La presència d'aquests dèficits contribueixen a les limitacions funcionals en la mobilitat, la posició, el confort i moltes de les activitats de la vida diària dels pacients<sup>19</sup>.

Els símptomes es classifiquen en positius i negatius, amb predomini d'uns o altres segons la localització de la lesió i el grau d'afectació<sup>6</sup>:

- Símptomes positius: exageració dels reflexes tendinosos, clonus, fenomen de tisora, hiperreflèxia autònoma, augment del to muscular, espasmes dolorosos, distonia i contractures.
- Símptomes negatius: parèsia, manca de destresa, sincinèsies i debilitat muscular.

Sovint, els símptomes negatius estan més relacionats amb la funció del pacient que els símptomes positius<sup>5</sup>.

S'han suggerit dos models clínics (l'espinal i el cerebral) que expliquen l'augment dels reflexes extensors d'espasticitat depenent de l'origen de la lesió (Taula 14)<sup>5</sup>:

- En el model espinal, a diferència del cerebral, l'augment de l'activitat del reflex és lent i progressiu, probablement degut a la pèrdua de la via inhibidora polisinàptica. També hi ha redistribució de l'activitat aferent de determinats segments musculars.

- En el model cerebral, hi ha una instauració ràpida de la hiperactivitat del reflex, probablement degut a l'augment de l'excitabilitat de la via monosinàptica. Sovint, els pacients presenten una postura hemiplègica per l'afectació de la musculatura antigravitatòria.

Taula 14. Diferències entre els models cerebral i espinal

Model espinal	Model cerebral
- Pèrdua de la via inhibidòria polisinàptica	
- L'activitat aferent d'un segment pot dirigir la resposta a d'altres segments musculars	- Augment de l'excitabilitat de la via monosinàptica
- Instauració lenta i progressiva, per acumulació de l'estat d'hiperexcitabilitat	- Instauració ràpida de l'augment de l'activitat del reflex
- Hi pot haver hiperexcitabilitat dels músculs flexors i extensors	- Hiperactivitat dels músculs antigravitatoris que desencadena la "postura hemiplègica"

### Escales de valoració clínica de l'espasticitat

La variable de mesura de l'espasticitat hauria de permetre quantificar l'estat físic del pacient, per detectar la gravetat de la malaltia, la presència o no de canvis evolutius i l'efecte de les intervencions.

El desenvolupament d'una mesura vàlida i fiable ha estat difícil ja que les variables de rellevància clínica com l'estirament, l'espasticitat, el dolor o la funcionalitat són difícils de classificar en una escala ordinal. En canvi, les dades de laboratori i els signes vitals són de fàcil recollida i anàlisi, però de baixa rellevància clínica per a l'espasticitat<sup>20</sup>.

Depenent del què mesuren les escales de valoració clínica s'agrupen en:

1. Escales que mesuren el grau d'espasticitat:

Les escales de valoració clínica de l'espasticitat han estat particularment difícils de desenvolupar no només per la seva heterogeneïtat en la zona afectada, sinó també per les diferents circumstàncies que poden variar la intensitat de l'espasticitat entre les avaluacions i l'escassa objectivitat en la mesura del to muscular<sup>20</sup>. A més a més, hi ha controvèrsies en la correlació de la reducció de l'espasticitat i la milloria funcional del pacient.

Les escales més utilitzades en la valoració de l'espasticitat són:

- Escala d'Ashworth: és una escala ordinal que avalua el to muscular de diferents grups musculars de les extremitats dreta i/o esquerra afectades (cama, peu, braç i mà) i es basa en la valoració subjectiva de l'examinador de la resistència del pacient quan es fa allargament passiu dels músculs<sup>21</sup>. Hi ha 5 graus que van des del to muscular normal (puntuació 0) a la rigidesa completa en flexió o extensió i la impossibilitat de realitzar moviments passius (puntuació 4).

Puntuació de l'escala d'Ashworth

0	Normal, absència d'augment del to muscular
1	Lleu augment del to muscular
2	To muscular augmentat però amb mobilitat d'extremitats
3	Augment considerable del to muscular, mobilitat passiva dificultosa
4	Immòbil, extremitat rígida en flexió o extensió

La puntuació total de cada pacient és la corresponent a la suma de les puntuacions de cada grup muscular de cada extremitat afectada.

- Escala d'Oswestry: també és una escala ordinal que avalua el to muscular, però a més a més, té en consideració la influència de la postura del pacient i dels reflexes espinals en el to muscular.
- Balanç articular: són tècniques mecàniques que objectiven la valoració de l'examinador (com per exemple la relació moment-angle en les articulacions espàstiques durant la flexió i l'extensió passives). Cal tenir en compte que tenen poca correlació amb els símptomes i signes clínics dels pacients.

## 2. Escales que mesuren els espasmes musculars i el dolor:

Són escales que avaluen el nombre, freqüència, dolor i gravetat dels espasmes musculars.

Les escales més utilitzades són:

- Escala de Freqüència d'espasmes de Penn (*Penn Spasms Frequency Scale, PSFS*): avalua el nombre i gravetat dels espasmes musculars. La puntuació oscil·la d'1 (absència d'espasmes musculars) a un màxim de 5 (més de 10 espasmes espontanis per hora).
- Escala de Likert: escala categòrica habitualment de 5 punts, que avalua la intensitat o la milloria del dolor (absència de milloria, escassa milloria, moderada milloria, gran milloria i milloria total).

## 3. Escales que mesuren la discapacitat funcional:

- Valoren principalment la capacitat de desenvolupar les activitats de la vida diària (AVD) o la qualitat de vida. Exemples d'aquestes escales són: Kurtzke, Pedersen, Klein-Bell, *Craig Handicap Assessment and Reporting Technique (CHART)*, *Incapacity Status Scale (ISS)*, índex de Barthel, *Pulses*, *Functional Independence Measure (FIM)*, etc. Aquestes escales no són sensibles a canvis en la qualitat de moviments aïllats.

4. Escales que mesuren la satisfacció del pacient:

- Valoren el resultat global de la intervenció, així com la manera en què s'ha dut a terme. Són escales subjectives per part del pacient.

**Tractament de l'espasticitat**

El tractament de l'espasticitat estarà indicat quan la funcionalitat del pacient s'hagi alterat o quan hi hagi presència de dolor. Així doncs, la presència d'espasticitat no és suficient per a iniciar el tractament. La finalitat del tractament de l'espasticitat és reduir l'excés de to muscular que hi ha a les extremitats afectades, incrementar la capacitat funcional del pacient i disminuir les seves molèsties<sup>4</sup>. Abans d'iniciar el tractament caldrà avaluar les conseqüències funcionals que tindria la reducció o milloria de l'espasticitat, així com l'impacte dels efectes secundaris del tractament farmacològic. Cal tenir en compte que en alguns pacients el tractament de l'espasticitat els pot produir una pèrdua de la capacitat de deambular, ja que la hipotonia residual no els és suficient per a sostenir el cos en posició de bipedestació<sup>4</sup>. D'altra banda, els fàrmacs pel tractament de l'espasticitat poden produir una disminució de l'estat de vigília que també els és perjudicial.

Les decisions terapèutiques hauran d'ajustar-se a la situació clínica i social del pacient, així com també caldrà considerar les diferents característiques de l'espasticitat<sup>19</sup>:

- o Durada: durant la fase aguda de la malaltia neurològica, els músculs afectats poden ser inicialment hipotònics i després d'uns dies, setmanes o mesos poden passar a ser hipertònics. En el transcurs del temps, l'espasticitat pot millorar, com ho pot fer la pròpia malaltia neurològica. L'espasticitat crònica és la que es beneficia més del maneig terapèutic a llarg termini.
- o Gravetat: per aconseguir canvis funcionals rellevants, l'espasticitat greu requereix mesures terapèutiques més agressives que les formes més lleus.

- Localització: les formes locals d'espasticitat i les generalitzades es tracten de manera diferent.
- Tipus de lesió neurològica: la localització de la lesió (cerebral o de medul·la espinal) condiciona la selecció del tractament. Les actituds terapèutiques més idònies varien segons el tipus de lesió.
- Malalties concomitants:
  - Control del moviment voluntari: sovint, s'ha vist que hi ha relació inversa entre la presència d'espasticitat i el control del moviment voluntari. Quan el pacient té poc control del moviment voluntari, si aconseguim una milloria de l'espasticitat, no hi hauria gaires repercussions en el moviment; per això, el tractament hauria de centrar-se en la milloria de la posició o del confort del pacient. En canvi, si el pacient té un bon control del moviment voluntari, una milloria de l'espasticitat tindria ressò en la mobilitat.
  - El dèficit cognitiu del pacient pot condicionar el maneig terapèutic, ja que hi pot haver una menor cooperació i/o participació en els programes de maneig terapèutic.

En resum, el maneig terapèutic de l'espasticitat s'ha de dur a terme per un equip multidisciplinar que hauria d'incloure metges rehabilitadors, fisioterapeutes, terapeutes ocupacionals, neuròlegs, neurocirurgians i traumatòlegs o ortopedes.

### 1. Tractament no farmacològic

En els pacients amb espasticitat s'apliquen diversos tipus de tractaments no farmacològics com rehabilitació, fisioteràpia, mesures ortopèdiques, tècniques d'estimulació elèctrica

(TNS o estimulació nerviosa transcutània), bloqueig neuronal amb anestèsics locals o alcohol i cirurgia (rizotomia dorsal o ventral, processos de relaxació tendinosa, entre d'altres)<sup>22</sup>.

## 2. Tractament farmacològic

S'utilitzen fàrmacs amb diferents mecanismes d'acció, que permeten llur classificació en dos grups segons siguin d'acció central o perifèrica. Els fàrmacs d'acció central són baclofèn, tizanidina, benzodiazepines, gabapentina, clonidina i derivats del cannabis. Els d'acció perifèrica són dantrolè i toxina botulínica A<sup>23</sup>. Habitualment, el tractament farmacològic sol iniciar-se a dosis baixes que s'incrementen progressivament, segons la tolerabilitat del pacient, fins a assolir la mínima dosi eficaç<sup>4,23</sup>.

Actualment a Espanya, només es disposa de baclofèn, diazepam i tizanidina com a medicaments d'administració oral autoritzats pel tractament de l'espasticitat<sup>24</sup>. A mitjans dels 90, el dantrolè va ser retirat del mercat espanyol per escassa rendibilitat, pel que per poder-lo utilitzar cal ser sol·licitat com a medicació estrangera. El dantrolè està disponible als EEUU i a alguns països d'Europa com el Regne Unit, Itàlia, França i Dinamarca<sup>25</sup>.

### 2.1. Fàrmacs d'acció central

- Baclofèn: és un anàleg estructural del GABA que interfereix l'alliberació de neurotransmissors excitadors. Actua a la medul·la espinal inhibint la transmissió mono i polisinàptica<sup>26</sup>. Té efecte antiespàstic i també actua disminuint la freqüència i gravetat dels espasmes i clonus. Altres efectes freqüents són la sedació i la debilitat muscular. També pot produir nàusees, insomni, canvis de l'humor i alteracions del gust. El baclofèn és el fàrmac pel tractament de l'espasticitat més freqüentment utilitzat per via oral<sup>23</sup>; també pot administrar-se per via parenteral (en infusió a través d'un catèter intratecal a l'espai subaracnoïdal). Quan el tractament és prolongat, es pot optar per la implantació d'una bomba de perfusió. L'ús del baclofèn intratecal està

aprovat per a pacients amb espasticitat greu que no responen o no toleren els fàrmacs orals.

- Tizanidina: és un derivat imidazòlic agonista  $\alpha$ -adrenèrgic d'acció central. Inhibeix l'alliberació d'aminoàcids excitadors a la medul·la espinal<sup>27</sup>. El principal efecte terapèutic és la disminució del to muscular. Els efectes adversos més freqüentment descrits són el mareig, la sequedat de boca i la debilitat muscular.

- Diazepam: és una benzodiazepina que potencia l'acció del GABA i per tant potencia la inhibició presinàptica de la medul·la espinal<sup>28</sup>. El seu efecte antiespàstic és per reducció de la resistència a l'estirament, que produeix un increment en l'angle de moviment. També té efecte sedant i pot produir astènia i mareig. En tractaments crònics, la retirada del fàrmac pot desencadenar una síndrome d'abstinència.

- Gabapentina: és un anàleg estructural del GABA que té acció central<sup>29</sup>. Es disposa de pocs estudis que avaluïn la gabapentina en el tractament de l'espasticitat ja que és una indicació encara no aprovada que està en fase de recerca. En general, la gabapentina és ben tolerada i té escassos efectes adversos de tipus neurològic (atàxia, mareig i astènia).

- Altres:

- derivats del cannabis: inhibeixen els reflexes polisinàptics de la medul·la espinal. Són fàrmacs que estan en fase de desenvolupament o de recerca clínica.

- clonidina: és un agonista  $\alpha$ -adrenèrgic que produeix una inhibició presinàptica. Els efectes adversos que produeix amb més freqüència són somnolència, confusió, sedació i debilitat muscular.



- Altres fàrmacs amb efecte antiespàstic: lamotrigina, vigabatrina i ciproheptadina.

## 2.2. Fàrmacs d'acció perifèrica

- Dantrolè: és un derivat hidantoïníc amb efecte directe sobre el múscul esquelètic. Interfereix en l'alliberació de calci del reticle sarcoplasmàtic, tot inhibint la contracció muscular<sup>30</sup>. Produeix una reducció del to muscular, dels espasmes i un augment de l'angle del moviment passiu. Els principals efectes adversos del dantrolè són la debilitat muscular, la somnolència i el mareig.
- Toxina botulínica de tipus A: és una neurotoxina que procedeix del *Clostridium botulinum* que inhibeix l'alliberació presinàptica de l'acetilcolina i bloqueja la transmissió en la placa neuro-muscular<sup>31</sup>. Els efectes adversos solen ser locals, com la presència de dolor a la zona d'administració o debilitat muscular. La toxina botulínica del tipus A s'administra exclusivament per via intramuscular i està indicada pel tractament de l'espasticitat focalitzada.

### **Evidència científica del tractament de l'espasticitat**

S'han dut a terme revisions sistemàtiques i metaanàlisis de l'eficàcia d'alguns fàrmacs pel tractament de l'espasticitat com la tizanidina<sup>32-34</sup>, així com també s'ha avaluat l'eficàcia d'aquests fàrmacs en determinades patologies com l'EM<sup>35,36</sup>, la paràlisi cerebral<sup>37</sup>, la lesió medul·lar espinal<sup>38</sup> i l'ELA<sup>39</sup>. No es disposa de revisions sistemàtiques que avaluïn l'eficàcia dels fàrmacs orals en el tractament de l'espasticitat en pacients amb malaltia neurològica no progressiva.

## **OBJECTIUS**

### **OBJECTIU PRINCIPAL**

Avaluar l'evidència científica del tractament amb fàrmacs per via oral en l'espasticitat per malalties neurològiques no progressives.

### **OBJECTIU ESPECÍFICS**

- Avaluar la qualitat dels articles publicats en les revistes mèdiques que descriuen els AC que avaluen el tractament farmacològic oral de l'espasticitat en pacients amb malaltia neurològica no progressiva.
- Avaluar la validesa interna i la validesa externa dels AC publicats en revistes mèdiques que han avaluat els fàrmacs administrats per via oral en el tractament de l'espasticitat en pacients amb malaltia neurològica no progressiva.
- Avaluar l'eficàcia i tolerabilitat dels fàrmacs orals en el tractament de l'espasticitat en pacients amb malaltia neurològica no progressiva.

## MÈTODES

S'ha realitzat una revisió sistemàtica sobre l'espasticitat. Per a la descripció dels mètodes i pels resultats s'han seguit les recomanacions de la guia QUOROM<sup>40</sup>.

### Estratègia de cerca

Es va realitzar una cerca a MEDLINE, PubMed i *Cochrane Library*, amb els termes *MeSH*: "baclofer", "tizanidine", "dantrolene", "benzodiazepines", "diazepam", "clonidine" i "muscle spasticity", i com a terme lliure "gabapentin". La darrera cerca es va dur a terme al gener del 2004. També es van identificar articles a partir de les referències bibliogràfiques d'altres articles, de revisions, de llibres i de cerques manuals. No es va contactar amb els autors ni amb la indústria farmacèutica per a la cerca d'articles no publicats.

### Criteris de selecció

Es van seleccionar els articles publicats en anglès, francès, alemany i espanyol. Es van incloure AC aleatoritzats que avaluessin l'eficàcia dels fàrmacs administrats per via oral en pacients amb espasticitat per malaltia neurològica no progressiva (paràlisi cerebral, lesió medul·lar i AVC). Es van excloure els estudis realitzats en menys de 10 pacients, que incloïen malalts amb EM, que no estaven realitzats amb cegament doble, i que avaluaven fàrmacs administrats per via intratecal. També es van excloure els resums de comunicacions a congressos i els articles no originals publicats com a cartes o casos clínics.

### Avaluació de la qualitat dels articles publicats i de la validesa dels estudis

La qualitat dels articles publicats es va avaluar amb les recomanacions de la declaració CONSORT. La qualitat metodològica dels AC es va avaluar de manera independent per 2 avaluadors a través de les escales de Jadad i de Chalmers. Les discrepàncies es van resoldre per consens.

Guia CONSORT<sup>41</sup>: inclou 22 punts i un diagrama de flux. Aquests punts es refereixen al contingut del títol, resum, introducció, mètodes, resultats i discussió del manuscrit (pàgina 27).

Escala de Jadad<sup>42</sup>: inclou l'aleatorització, el cegament doble i les pèrdues o retirades. La puntuació total oscil·la de 0 a 5 punts (pàgina 28). Els AC amb una puntuació total  $\geq 3$  segons l'escala de Jadad s'han considerat de mínima qualitat acceptable.

Escala de Chalmers<sup>43</sup>: inclou l'aleatorització, el cegament doble i les pèrdues o retirades. La puntuació total oscil·la de 0 a 9 punts (pàgines 29).

### **Variables recollides**

Un avaluador va recollir les següents variables incloses en el full de recollida de dades (Annex 4):

- Característiques de l'article: autors de l'estudi i localització geogràfica, participació de la indústria farmacèutica en l'estudi, revista mèdica on es va publicar, àrea d'especialització i factor d'impacte de la revista mèdica, idioma i any de publicació de l'article. El factor d'impacte de cada revista s'ha determinat pel *Science Citation Index* (SCI) de l'any 2005<sup>44</sup>. S'han considerat AC d'alt factor d'impacte quan el SCI era superior a la mediana de les revistes incloses en l'estudi, de baix factor d'impacte quan el SCI era inferior a la mediana i sense factor d'impacte quan no tenien índex de citació.
- Característiques de l'estudi: disseny (mètode d'aleatorització, cegament o emmascarament, tipus de control, forma d'exposició a la intervenció i centres participants), mida de la mostra, durada de l'estudi i període de seguiment.

- Característiques dels pacients: edat, sexe, malaltia causant de l'espasticitat.
- Consideracions bioètiques de l'estudi: signatura del consentiment informat dels pacients participants en l'estudi i aprovació pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica del centre on s'havia dut a terme l'estudi.
- Tractament farmacològic avaluat: fàrmacs, dosis i escalada de dosis, durada del tractament, nombre de grups de tractament, comparació amb placebo i període de rentat.
- Nombre de variables avaluades, resultats d'eficàcia (to muscular a partir de l'escala d'Ashworth, grau d'espasticitat i símptomes acompanyants, moviments funcionals, escales que avaluen les activitats de la vida diària, avaluació clínica pels pacients, familiars o professionals sanitaris) i resultats de tolerabilitat (freqüència, tipus i gravetat dels esdeveniments adversos).

Es van seleccionar els AC amb cegament doble, que descrivien les pèrdues i/o retirades, que feien l'anàlisi per intenció de tractar i que hi constava la magnitud de l'efecte de les variables avaluades. Es va considerar a aquests AC com els de millor qualitat.

### **Anàlisi estadística**

Es va realitzar una estadística descriptiva (freqüències, mitjanes, desviacions estàndards, medianes, i màxim i mínim).

La correlació de Spearman s'ha utilitzat per comparar la puntuació de les escales de Jadad i Chalmers de cada AC. També s'ha utilitzat per a les correlacions entre les puntuacions mitjanes d'ambdues escales amb l'any de publicació, i amb el factor d'impacte de la revista mèdica on s'ha publicat. Les comparacions entre les mitjanes de les escales de qualitat i el

factor d'impacte de les revistes s'ha realitzat amb una anàlisi ANOVA; els valors de les p es van ajustar amb el mètode de Bonferroni.

Les anàlisis estadístiques descriptives s'han dut a terme amb el paquet estadístic SPSS versió 12.0.

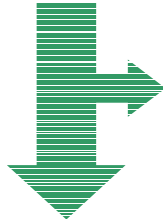
## RESULTATS

### Identificació i selecció dels AC

Es van identificar 325 articles publicats. Se'n van excloure 219 per no ser AC i 5 per ser metanaàlisis. Dels 101 estudis restants, se'n van excloure 38 perquè incloïen pacients amb EM, 31 avaluaven altres vies d'administració diferents a la via oral, 8 no avaluaven eficàcia en l'espasticitat, 6 van incloure menys de 10 pacients, 4 no eren estudis aleatoritzats o amb cegament doble i 2 per ser en altres idiomes. Dotze articles descrivien 12 AC que complien els criteris d'inclusió<sup>45-56</sup> (Figura 6).

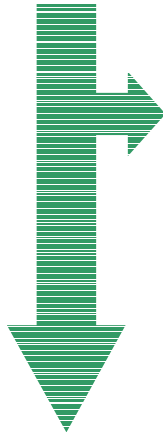
Figura 6. Selecció dels assaigs clínics

**325 estudis identificats**



**219** no eren assaigs clínics  
**5** metaanàlisis

**101 assaigs clínics**



**38** en pacients amb esclerosi múltiple  
**31** amb fàrmacs administrats per altres vies  
**8** no avaluaven eficàcia en l'espasticitat  
**6** incloïen menys de 10 pacients  
**4** no eren aleatoritzats o amb cegament doble  
**2** amb idioma no inclòs

**12 assaigs clínics**



### **Característiques dels articles**

Revista mèdica: Quatre articles (33,3%) es van publicar en revistes de neurologia, quatre (33,3%) en revistes de l'àrea de medicina general, tres (25%) en revistes de l'àrea de rehabilitació i un article (8,3%) en una revista de farmacologia i terapèutica (Taula 15). Tots els articles estaven escrits en anglès. Abans de l'any 1990 se'n van publicar 7 (58,3%) i 5 (41,7%) a partir de l'any 1990.

La procedència geogràfica dels autors va ser d'Amèrica en 8 articles, d'Europa en 3, i només en un article provenien d'Austràlia. En 4 articles va constar explícitament el finançament de la indústria farmacèutica, en 2 la relació contractual dels autors amb la indústria farmacèutica, en 3 els agraïments dels autors a la col·laboració de la indústria farmacèutica en la realització de l'AC, i en 3 no es va especificar.

El 16,7% de les revistes (2) no estaven indexades en el SCI de l'any 2003. La mediana del factor d'impacte de les revistes indexades va ser de 1,62 (marges 0,63 - 5,68). Cinc revistes (41,7%) van ser de baix factor d'impacte i 5 (41,7%) d'alt factor d'impacte.

Taula 15. Distribució de freqüències dels assaigs clínics per revista mèdica

Revista mèdica	Assaigs clínics	
	N	%
<i>Archives of Physical Medicine and Rehabilitation</i>	3	25
<i>Current Medical Research and Opinion</i>	3	25
<i>Acta Therapeutica</i>	1	8,3
<i>Developmental Medicine and Child Neurology</i>	1	8,3
<i>Journal of International Medical Research</i>	1	8,3
<i>Neurology</i>	1	8,3
<i>Paraplegia</i>	1	8,3
<i>Spinal cord</i>	1	8,3
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

#### Avaluació de la qualitat dels articles publicats i de la validesa dels estudis

Guia CONSORT: la puntuació mitjana (ds) dels AC va ser 10,17 (2,59). Com s'observa a la Taula 16, en la secció de *Mètodes*, cap dels AC va descriure el càlcul de la mida de la mostra ni va definir les mesures dels resultats principals i secundaris, i només un AC (8%) va descriure el mètode d'aleatorització. En la secció de *Resultats*, les dates que defineixen els períodes de reclutament i seguiment es van descriure en un AC (8%) i les anàlisis suplementàries en 2 (16%).

Taula 16. Descripció de la qualitat dels assaigs clínics segons  
la Guia CONSORT

Secció de l'article	Nº de punt	Assaigs clínics (n=12)	(%)
<b>Títol i resum</b>	1	1	(8,3)
<b>Introducció</b>			
Antecedents	2	10	(83,3)
<b>Mètodes</b>			
Participants	3	9	(75,0)
Intervencions	4	11	(91,7)
Objectius	5	6	(50,0)
Variables	6	0	(0)
Mida de la mostra	7	0	(0)
Aleatorització			
Generació de seqüència	8	1	(8,3)
Assignació oculta	9	1	(8,3)
Implementació	10	0	(0)
Cegament (emmaskament)	11	8	(66,7)
Mètodes estadístics	12	10	(83,3)
<b>Resultats</b>			
Flux de participants	13	9	(75,0)
Reclutament	14	1	(8,3)
Dades basals	15	9	(75,0)
Nombres analitzats	16	5	(41,7)
Resultats i estimació	17	5	(41,7)
Anàlisis auxiliars	18	2	(16,7)
Esdeveniments adversos	19	11	(91,7)
<b>Discussió</b>			
Interpretació	20	8	(66,7)
Generalització	21	6	(50,0)
Evidència global	22	8	(66,7)

Escala de Jadad: la puntuació mitjana (ds) dels AC va ser 3,67 (0,49). Tots els AC van tenir una puntuació almenys de 3 en l'escala de Jadad. A la Taula 17 es mostra la descripció dels AC segons les diverses categories de l'escala de Jadad.

Taula 17. Descripció de la qualitat dels assaigs clínics segons l'escala de Jadad

	Puntuació	Assaigs clínics n (%)
<b>S'ha descrit l'estudi com aleatoritzat?</b>	2	1 (8,3)
	1	11 (91,7)
	0	0
<b>S'ha descrit l'estudi com cegament doble?</b>	2	8 (66,7)
	1	4 (33,3)
	0	0
<b>S'han descrit les pèrdues i retirades?</b>	1	12 (100)
	0	0

Escala de Chalmers: la de la puntuació mitjana (ds) dels AC va ser 5,75 (0,87). A la Taula 18 es mostra la descripció dels AC segons les diverses categories de l'escala de Chalmers.

Taula 18. Descripció de la qualitat dels assaigs clínics segons l'escala de Chalmers

	Puntuació	Assaigs clínics N (%)
<b>Mètode d'assignació del tractament</b>		
• El procés d'assignació al tractament va ser correcte i l'investigador no era capaç de predir quina era l'assignació al tractament abans d'incloure el pacient a l'estudi	3	1 (8)
• A l'estudi consta que s'ha realitzat aleatorització, però el mètode d'assignació al tractament no es descriu o bé, amb el mètode utilitzat va ser poc probable (encara que possible) que el tractament assignat fos conegut o sospitat pels investigadors	2	11 (92)
• A l'estudi consta que s'ha realitzat aleatorització, però el mètode d'assignació al tractament no es descriu i ni hi havia cegament dels investigadors	1	0
• L'aleatorització no es menciona explícitament o els investigadors podien predir fàcilment el tractament assignat	0	0
<b>Cegament dels participants i de l'investigador</b>		
• A l'estudi consta que hi va haver cegament doble i els pacients, cuidadors i investigadors que avaluaven els resultats ignoraven l'assignació al tractament	3	5 (42)
• Hi havia cegament en l'assignació al tractament dels investigadors que avaluaven els resultats o de dues de les següents categories (pacients, cuidadors i investigadors)	2	7 (58)
• EL cegament va ser impossible de realitzar o impossible de provar si s'havia realitzat	1	0
• L'estudi es podia haver realitzat amb cegament doble però no es va fer	0	0
<b>Control del biaix de selecció després de l'assignació al tractament</b>		
• Tots els pacients inclosos a l'assaig i amb un tractament assignat van ser inclosos a l'anàlisi o les retirades van ser llistades i els resultats analitzats per l'assignació al tractament original i pel tractament rebut	3	0
• Les retirades van ser llistades en l'informe i els resultats únicament es van analitzar per l'assignació al tractament original	2	3 (25)
• Les retirades no van ser llistades en l'informe o els resultats únicament es van analitzar per l'assignació al tractament rebut	1	9 (75)
• Hi va haver retirades però no van ser llistades en l'informe i els resultats únicament es van analitzar pel tractament rebut, o les retirades van ser superiors al 15% de la mostra de pacients aleatoritzats	0	0

No hi va haver correlació entre les puntuacions mitjanes de les escales de Jadad, Chalmers i de la Guia CONSORT.

L'única correlació estadísticament significativa entre les mitjanes de les puntuacions de les escales de qualitat i l'any de publicació o el factor d'impacte de la revista, va ser entre la puntuació mitjana de la Guia CONSORT i l'any de publicació (0,87;  $p < 0,001$ ). Les puntuacions mitjanes de les escales de qualitat no van ser més altes en les revistes amb alt factor d'impacte que en la resta (Taula 19).

Taula 19. Mitjanes (ds) de les puntuacions totals de qualitat segons el factor d'impacte (FI) de les revistes mèdiques

	Revistes sense FI (n=2)	Revistes amb baix FI (n=5)	Revistes amb alt FI (n=5)	Total (n=12)
<b>Jadad</b>	4,0 (0)	3,8 (0,4)	3,4 (0,6)	3,7 (0,5)
<b>Chalmers</b>	5,0 (0)	6,2 (0,8)	5,6 (0,9)	5,8 (0,9)
<b>CONSORT</b>	7,0 (2,8)	11,2 (3,0)	10,4 (0,9)	10,2 (2,6)

### Característiques dels AC

Disseny: Només en un AC es va descriure el mètode d'aleatorització. Set AC (58,3%) eren encreuats (amb períodes de rentat entre 7 i 11 dies, excepte un que no tenia període de

rentat) i cinc de grups paral·lels. La durada dels AC va oscil·lar entre 17 dies i 1 any. En 5 assaigs (41,7%) la durada va ser inferior o igual a 2 mesos. Un 83,3% dels AC (10) eren comparatius amb placebo i un 16,7% (2) feien comparacions directes entre fàrmacs pel tractament de l'espasticitat.

Consideracions bioètiques dels AC: En 5 articles (41,7%) es mencionava que els pacients participants en l'estudi havien signat el consentiment informat o se'ls havia explicat els riscos i beneficis de participar-hi, i en 2 (16,7%) constava l'aprovació pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica del centre on s'havia dut a terme l'estudi. En 2 articles (16,7%) hi constaven tots dos i en 7 (58,3%) no hi constava cap d'ells.

Pacients inclosos: En total es van incloure 469 pacients (Taula 20). L'edat i sexe dels pacients inclosos variava segons la malaltia de base avaluada. Els pacients amb paràlisi cerebral (67) eren nens amb edats entre els 2 i els 16 anys (44,3% de sexe masculí), els pacients amb lesió de la medulla espinal (174) eren adults amb una mitjana d'edat de 40 anys (88% homes) i els pacients amb malaltia cerebrovascular (228) tenien una mitjana d'edat de 55 anys (64,7% homes).

Els criteris de selecció més freqüents independentment de la malaltia etiològica de l'espasticitat van ser l'edat (en 8 assaigs, 66,7%) i el tipus d'espasticitat (gravetat, puntuacions segons escales, refractarietat al tractament, temps d'evolució i altres) (en 5, 41,7%). Els criteris d'exclusió que més es van utilitzar van ser els antecedents de lesió renal (en 6 assaigs, 50%), hepàtica o psiquiàtrica (en 4, 33,3%) i l'ús d'altres fàrmacs per a l'espasticitat (en 4, 33,3%).

Taula 20. Nombre de pacients exposats als fàrmacs pel tractament de l'espasticitat en els assaigs clínics, en funció de la malaltia de base

	Paràlisi cerebral	Lesió medul·lar espinal	Malaltia cerebrovascular o traumatisme cranioencefàlic	Total pacients exposats
Tizanidina	-	59 <sup>a</sup>	83 <sup>c</sup>	142
Diazepam	-	22 <sup>a</sup>	54 <sup>a</sup>	76
Dantrolè	37 <sup>b</sup>	-	56 <sup>b</sup>	93
Baclofèn	20 <sup>a</sup>	-	35 <sup>b</sup>	55
Gabapentina	-	28 <sup>a</sup>	-	28
Placebo	55 <sup>c</sup>	115 <sup>c</sup>	84 <sup>d</sup>	254
<b>Total pacients inclosos</b>	67 <sup>c</sup>	174 <sup>c</sup>	228 <sup>e</sup>	

<sup>a</sup>: en un assaig; <sup>b</sup>: en dos assaigs; <sup>c</sup>: en tres assaigs; <sup>d</sup>: en quatre assaigs; <sup>e</sup>: en sis assaigs

Característiques del tipus de malaltia de base: Sis AC (50%) van avaluar l'espasticitat en pacients amb malaltia cerebrovascular o traumatisme cranioencefàlic. Tres (25%) en pacients amb lesió medul·lar espinal i tres (25%) en nens amb paràlisi cerebral. El nombre de pacients inclosos segons el tipus de malaltia de base es mostra a la Taula 20.

Tractament farmacològic avaluat: En 9 assaigs (75%) es va avaluar un sol fàrmac per a l'espasticitat i en 3 (25%) dos fàrmacs diferents. Els fàrmacs avaluats van ser: tizanidina (en 4 AC amb 276 pacients, dels quals 142 van ser exposats al fàrmac), dantrolè (en 4 AC amb 103 pacients i 93 exposats), baclofèn (en 3 AC, 70 pacients, 55 exposats), diazepam (en 2 AC, 127 pacients, 76 exposats) i gabapentina (en un AC, 28 pacients, tots ells exposats) (Taula 21). Tots els fàrmacs es van administrar per via oral.



Taula 21. Característiques dels assaigs clínics segons fàrmac avaluat, malaltia de base i durada del tractament

	Assaig Clínic n	Malaltia de base	Durada mitjana del tractament (dies)
Tizanidina	4 <sup>a,b</sup>	Malaltia cerebrovascular Lesió de la medul·la espinal	80
Diazepam	2 <sup>a</sup>	Malaltia cerebrovascular Lesió de la medul·la espinal	25
Dantrolè	4	Malaltia cerebrovascular Paràlisi cerebral	37
Baclofèn	3 <sup>b</sup>	Malaltia cerebrovascular Paràlisi cerebral	84
Gabapentina	1	Lesió de la medul·la espinal	2

<sup>a</sup>: un AC comparava tizanidina en front diazepam; <sup>b</sup>: un AC comparava tizanidina en front baclofèn

### Resultats d'eficàcia i seguretat

La mitjana (ds) del nombre de variables avaluades en cada AC va ser de 5 (1,8). Les variables d'eficàcia utilitzades amb major freqüència van ser el to muscular (en 10 AC [83,3%], en 6 es va utilitzar l'escala d'Ashworth [50%]), l'avaluació global (7 assaigs, 58,3%), i escales de qualitat de vida (4, 33,3%). La mediana ponderada del seguiment dels estudis va ser de 97,5 dies (que va oscil·lar entre els 17 dies i els 12 mesos). La durada del tractament va ser entre 2 i 6 setmanes, excepte en un estudi que es va mantenir el tractament durant 30 setmanes, i en un altre només es va administrar durant 28 dies<sup>50,52</sup> (Taulas 22, 23 i 24).

Taula 22. Assaigs clínics de fàrmacs pel tractament de l'espasticitat en pacients amb paràlisi cerebral

Autor, any	Escala Jadad	Disseny	N Pacients % homes/dones Edat (mitjana) Rang (anys)	Grups de tractament (fàrmac i dosi )	Durada del seguiment	Pèrdues i retirades n (%)	Variables de mesura de l'espasticitat	Eficàcia	Esdeveniments adversos
Milla 1977 <sup>46</sup>	4	Encreuat	20 45/55 no descrit rang: 2-16	Sense període de rentat Fase de titulació: 2 setmanes P tractament: 2 setmanes 1) Baclofèn (30-60 mg/d segons edat) 2) PL	8 setmanes	0	- Escala d'Ashworth - Caminar, moviment de tisora, autoajuda, fisioteràpia, destresa manual - Avaluació Global	- Milloria de l'escala d'Ashworth (4 setmanes): B>PL (70% pacients vs 10%; p<0,001) - Avaluació Global: sense diferències	PL: 0% B: 25%
Haslam 1974 <sup>47</sup>	4	Encreuat	26 31/69 6 anys no descrit	Període de rentat: 10 dies P tractament: 2 setmanes 1) Dantrolè (3-12 mg/kg/d) 2) PL	40 dies	3 (11,5)	- Escala de gradació de l'espasticitat (to muscular, clonus, moviment passiu i espontani) - Avaluació clínica	- Milloria en reflexes i moviment de tisora: Dn>PL (p<0,05) - Clonus, to muscular, moviment espontani i passiu: sense diferències - Avaluació clínica: sense diferències	Dn>PL Proporcions no descrites
Joynt 1980 <sup>48</sup>	4	Grups paral·lels	21 57/43 no descrit rang: 4-15	Fase de titulació: 3 setmanes P Tractament: 3 setmanes 1) Dantrolè (4-12 mg/kg/d) 2) PL	42 dies	8 (38)	- Resistència muscular - Rang de moviment - To muscular - Reflexes, clonus, espasmes - Mesures fisiològiques - AVD	- Milloria to muscular, resistència muscular, rang de moviment, reflexes, clonus, espasmes i AVD: sense diferències - Mesures fisiològiques: Dn>PL (diferències significatives)	Dn: 91% PL: 33%

AVD: activitats de la vida diària; B: baclofèn; Dn: dantrolè; PL: placebo; P Tractament: període de tractament

Taula 23. Assaigs clínics de fàrmacs pel tractament de l'espasticitat en pacients amb lesió medul·lar espinal

Referència	Escala Jadad	Disseny	N Pacients % homes/dones Edat (mitjana) Rang (anys)	Grups de tractament (fàrmac i dosi)	Durada del seguiment	Pèrdues i retirades n (%)	Variables de mesura de l'espasticitat	Eficàcia	Esdeveniments adversos
Nance 1994 <sup>49</sup>	3	Grups paral·lels	124 84/16 36 anys rang 15-69	Fase de titulació: 3 setmanes P Tractament: 4 setmanes Període de disminució dosis: 1 setmana 1) Tizanidina (12-36 mg/d) 2) PL	17 setmanes	46 (37)	- Escala d'Ashworth - To muscular (test del pèndul) - Espasmes diaris - Resistència muscular - AVD (escala de Klein Bell) - Avaluació Global	- Milloria de l'escala d'Ashworth: T>PL (4,41 vs 0,44; p<0,0001) - Milloria del test del pèndul i dels espasmes diaris: T>P (diferències significatives) - Milloria AVD, avaluació global i resistència muscular: sense diferències	PL: 53% T: 81% PL=0,002
Corbett 1972 <sup>20</sup>	4	Encreuat	22 91/9 no descrit	Període de rentat: 3 dies Fase de titulació: 3 dies P Tractament: 9 dies 1) Diazepam (30 mg/d) 2) Amobarbital (180 mg/day) 3) PL	6 setmanes	0	- Avaluació Global	Avaluació Global: Dz>(PL i A); diferències significatives	Dz: 27% A: 9 % PL: 14%
Gruenthal 1997 <sup>51</sup>	3	Encreuat	28 89/11 42 anys rang 21-60	Període de rentat: 11 dies P Tractament: 48 h 1) Gabapentina (400 mg/d) 2) PL (84% pacients amb tractament de rescat)	17 dies	3 (11)	- Escala d'Ashworth - Clonus - Escala de Likert - Reflexes d'extensió muscular	- Milloria de l'escala d'Ashworth: G>PL (19,5 vs 22; 11% de reducció de la mediana; p<0,044) - Milloria en l'escala de Likert: G>PL (2 vs 2,5; 20% reducció de la mediana; p<0,0013) - Clonus i reflexes d'extensió muscular: sense diferències	0%

A: amobarbital; AVD: activitats de la vida diària; Dz: diazepam; G: gabapentina PL: placebo; P Tractament: període de tractament; T: tizanidina

Taula 24. Assaigs clínics de fàrmacs pel tractament de l'espasticitat en pacients amb malaltia cerebrovascular o traumatisme cranioencefàlic

Referència	Escala Jadad	Disseny	N Pacients % homes/dones Edat (mitjana) Rang (anys)	Grups de tractament (fàrmac i dosi)	Durada del seguiment	Pèrdues i retirades n (%)	Variables de mesura de l'espasticitat	Eficàcia	Esdeveniments adversos
Bes 1988 <sup>52</sup>	3	Grups paral·lels	105 73/27 52 anys rang 18-77	Fase de titulació: 2 setmanes Període de tractament: 6 setmanes 1) Diazepam (30 mg/d) 2) Tizanidina (24 mg/d)	8 setmanes	23 (22)	- Estat funcional (caminar) - Reflex d'estírement - Angle de contractura - Clonus - Resistència muscular - Valoració clínica global	- Milloria en la distància caminada: Dz>T (p<0,05) - Reflex d'estírement, angle de contractura, clonus, resistència muscular i valoració clínica global: sense diferències	T: 88% Dz: 72%
Medici 1989 <sup>53</sup>	3	Grups paral·lels	30 80/20 49 anys rang 22-73	Fase de titulació: 2 setmanes Període de tractament: 30 setmanes 1) Baclofèn (20-50 mg/d) 2) Tizanidina (8-20 mg/d)	12 mesos	5 (17)	- Ashworth scale - Clonus - Espasmes musculars - Resistència muscular - Escales de Kurtzke i Pedersen - Valoració clínica global	- Escales d'Ashworth i Kurtzke, to muscular, espasmes musculars, clonus, resistència muscular, valoració clínica global: sense diferències	T: 60% B: 27%

B: baclofèn; Dz: diazepam; T: tizanidina

Taula 24 (continuació). Assaigs clínics de fàrmacs pel tractament de l'espasticitat en pacients amb malaltia cerebrovascular

Referència	Escala Jadad	Disseny	N Pacients		Durada del seguiment	Pèrdues i retirades n (%)	Variables de mesura de l'espasticitat	Eficàcia	Esdeveniments adversos
			% homes/dones Edat (mitjana) Rang (anys)	Grups de tractament (fàrmac i dosi)					
Ketel 1984 <sup>54</sup>	4	Grups paral·lels	18	1ª fase: 6 setmanes	12	1ª fase: 4 (22)	2ª fase:	2ª fase:	Dn: 64%
			44/56 61 anys rang 48-78	1) Dantrolè 2ª fase: 6 setmanes 1) Dantrolè (25 mg/8-12h) 2) PL Avaluació a llarg termini: oberta 1) Dantrolè (50-300 mg/d)	setmanes + llarga durada	2ª fase: 0	- Escala de gradació de l'espasticitat (clonus, to muscular, resistència i reflexes) - AVD	- Milloria de l'escala de gradació de l'espasticitat: Dn>PL	PL: 11%
Medaer 1991 <sup>55</sup>	4	Encreuat	20	Període de rentat: 1 setmana	19	5 (25)	- Escala d'Ashworth	-Mitjanes de les puntuacions totals de les escales	PL: 15%
			35/65 65 anys no descrit	Fase de titulació: 2 setmanes Període de tractament: 4 setmanes 1) Baclofèn (30 mg/d) 2) PL	setmanes		- Escala d'Oswestry de gradació - Escala d'Estat d'Incapacitat (ISS) - Avaluació Global	(després del tractament): Escala d'Ashworth: B>PL (2,9 vs 3,7; p<0,001) Escala d'Oswestry: B>PL (3,8 vs 3,2; p<0,014) ISS: sense diferències Avaluació Global: B>PL (diferències significatives)	B: 50%

AVD: activitats de la vida diària; B: baclofèn; Dn: dantrolè; Dz: diazepam; PL: placebo; P Tractament: període de tractament; T: tizanidina

Taula 24 (continuació). Assaigs clínics de fàrmacs pel tractament de l'espasticitat en pacients amb malaltia cerebrovascular

Referència	Escala Jadad	Disseny	N Pacients % homes/dones Edat (mitjana) Rang (anys)	Grups de tractament (fàrmac i dosi)	Durada del seguiment	Pèrdues i retirades n (%)	Variables de mesura de l'espasticitat	Eficàcia	Esdeveniments adversos
Meythaler 2001 <sup>56</sup>	4	Encreuat	17 82/18 44 anys rang 19-67	Període de rentat: 1 setmana P tractament: 6 setmanes Període de disminució dosis: 1 setmana 1) Tizanidina (12-36 mg/d) 2) PL	15 setmanes	2 (12)	- Escala d'Ashworth - Escala de Freqüència d'espasmes de Penn (PSFS) - Puntuació del reflex tendinós profund - Escala Motora Internacional (IMS) - Escala CHART - Rang de moviment	Extremitats inferiors (4 <sup>a</sup> setmana): - Milloria de l'escala d'Ashworth: T>PL (p<0,0001) - Milloria del PSFS: T>PL (p=0,046) - Milloria del to motor: T>PL (p=0,006) - Milloria de la puntuació dels reflexes: sense diferències Extremitats superiors (4 <sup>a</sup> setmana): - Milloria de l'escal d'Ashworth: T>PL (p<0,0001) - Milloria del to motor: T>PL (p=0,007) - Milloria del PSFS i de la puntuació dels reflexes, de l'IMS i l'escala CHART: sense diferències	T>PL Proporcions no descrites
Katrak 1992 <sup>57</sup>	4	Encreuat	38 74/26 61 anys no descrit	Període de rentat: 1 setmana Fase de titulació: 2 setmanes P tractament: 4 setmanes 1) Dantrolè (50-200 mg/d) 2) PL	14 setmanes	7 (18)	- To muscular - Escala de Funció Motora (MAS) - Mesures isocinètiques - AVD (escala de Barthel)	- Milloria del to muscular, MAS i AVD: sense diferències - Milloria de les mesures isocinètiques: Dn>PL (diferències significatives en algunes mesures)	Dn: 64% PL: 19%

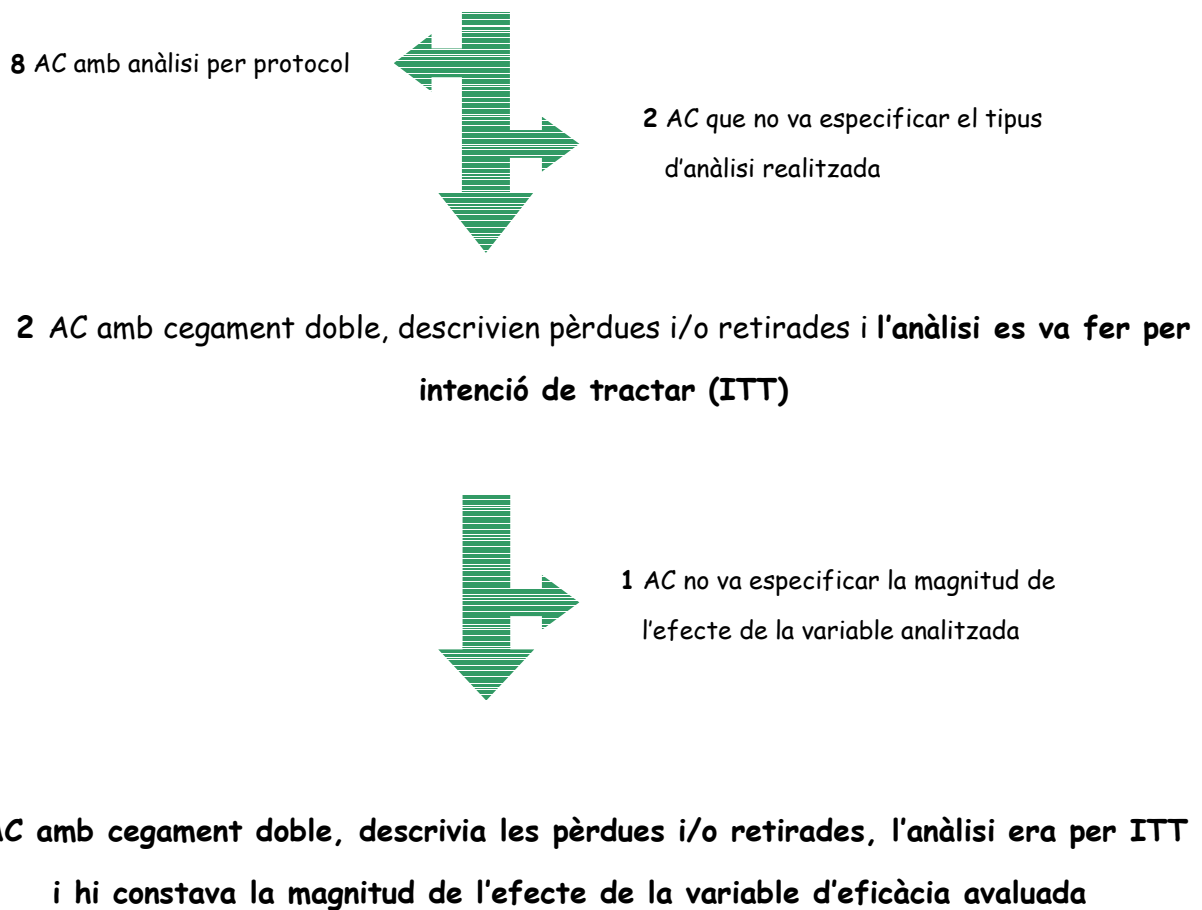
AVD: activitats de la vida diària; B: baclofèn; Dn: dantrolè; Dz: diazepam; PL: placebo; P Tractament: període de tractament; T: tizanidina

**AC de bona qualitat metodològica**

Es van seleccionar els AC amb cegament doble, que descrivien les pèrdues i/o retirades, que feien l'anàlisi per intenció de tractar i que hi constava la magnitud de l'efecte de les variables avaluades. Només se'n va identificar un<sup>54</sup> (Figura 7).

Figura 7. Selecció dels assaigs clínics (AC) de bona qualitat metodològica

**12 AC amb cegament doble i descrivien pèrdues i/o retirades**



## DISCUSSIÓ

Els resultats de la revisió indiquen que l'evidència d'eficàcia dels fàrmacs pel tractament de l'espasticitat administrats per via oral és escassa i limitada. Només s'han identificat 12 AC que avaluen 5 fàrmacs diferents pel tractament de l'espasticitat administrats en 469 pacients. Cap AC va descriure el mètode de càlcul de la mida de la mostra de pacients a incloure. S'han exposat un nombre reduït de pacients (entre 28 i 142) a cadascun dels fàrmacs d'estudi i s'han inclòs pocs pacients amb cadascuna de les patologies basals causants d'espasticitat. La durada del tractament, és a dir, l'exposició als fàrmacs d'estudi, ha estat curta, per a una simptomatologia de tan llarga durada (de 4 a 6 setmanes). Només en 2 AC (amb 135 pacients) es van realitzar comparacions directes de dos fàrmacs pel tractament de l'espasticitat (tizanidina en front diazepam i en front baclofèn) i no es van trobar diferències significatives. Les variables dels resultats dels estudis van ser heterogènies. Cap AC va definir quina era la variable principal de l'estudi. Una gran proporció dels estudis van utilitzar diverses variables i com que no s'especificava el càlcul de la mida de la mostra en cap d'elles, hi havia una gran probabilitat d'error de tipus I. Com que la majoria dels estudis eren fets amb mostres petites, tenien poc poder estadístic i per tant també tenien una major probabilitat d'error de tipus II. En la majoria dels assaigs, no es van incloure les pèrdues ni retirades dels pacients aleatoritzats en l'anàlisi d'eficàcia. Només en 2 AC es va descriure l'anàlisi per intenció de tractar. Com que la qualitat metodològica en general era baixa, limitava la realització d'una metaanàlisi i l'assoliment de conclusions fermes<sup>57</sup> quant al maneig clínic de l'espasticitat.

Les escales de valoració clínica van ser força variables en els diferents AC. S'han dissenyat nombroses escales de valoració clínica, funcionals i de satisfacció del pacient. Tot i així, la valoració de l'espasticitat segueix essent problemàtica<sup>58</sup>.

La magnitud de l'efecte terapèutic es va descriure únicament en 4 AC i va ser modest. En els AC sobre el maneig de l'espasticitat, s'ha proposat que la milloria seria clínicament significativa quan la puntuació del to muscular (mesurat per l'escala d'Ashworth) disminuís



almenys un 25%<sup>59</sup>. Aquesta magnitud de l'efecte només es va descriure en 2 assaigs que comparaven tizanidina amb placebo, on la reducció del to muscular va ser del 34% i entre el 20-26%<sup>48,55</sup>. A més a més, les mesures utilitzades en cada assaig van ser heterogènies. No sorprèn l'escassa eficàcia dels fàrmacs pel tractament de l'espasticitat en el to muscular degut a que la majoria d'ells redueixen l'activitat reflexa<sup>60</sup>, i les proves actuals de la fisiopatologia de l'espasticitat suggereixen que l'exageració dels reflexes contribueix poc a la hipertonia muscular espàstica<sup>61</sup>. Això dificulta la interpretació global de les dades. D'altra banda, en la majoria dels pacients amb mobilitat, l'empitjorament dels moviments funcionals és clínicament més rellevant que l'empitjorament del to muscular. Els moviments funcionals únicament van ser avaluats en la meitat dels assaigs. Les activitats de la vida diària i l'estat global dels pacients van ser valorats en poques ocasions, la qual cosa es contradiu amb l'objectiu terapèutic de la pràctica clínica habitual.

D'altra banda, els efectes adversos del tractament farmacològic van ser freqüents i molt superiors a placebo. La freqüència d'efectes indesitjats en els pacients tractats amb els diferents fàrmacs va ser variable: tizanidina (60-88%), diazepam (27-72%), baclofèn (25-50%) i dantròlè (64-91%). Tots els fàrmacs es van associar en diferents proporcions i incidències a debilitat muscular, sedació i mareig. A diferència d'altres autors, no podem confirmar que la incidència de debilitat muscular fos menor amb la tizanidina que amb altres fàrmacs pel tractament de l'espasticitat<sup>32,62</sup>.

La revisió sistemàtica es va limitar al tractament oral ja que és la millor opció terapèutica per als pacients ambulatoris. L'espasticitat és sovint una patologia de llarga durada i àdhuc crònica que requereix tractaments alternatius basats en evidència de bona qualitat. Aquests tractaments haurien de ser fàcils de prendre, amb efectes fàcils de reconèixer pels pacients a fi i efecte d'ajustar-se ells mateixos les dosis, amb bona tolerabilitat i segurs a llarg termini, i que no interferissin amb altres símptomes ni tractaments<sup>63</sup>. Per tal de reduir l'heterogeneïtat clínica, el nostre estudi s'ha limitat a l'espasticitat de malalties no progressives. Malgrat es va realitzar una cerca exhaustiva de les publicacions en revistes mèdiques, no es pot excloure completament el biaix de publicació atès que no es va

contactar amb els laboratoris farmacèutics ni els investigadors experts en espasticitat i amb experiència de recerca. No obstant, pensem que les troballes principals no diferirien substancialment si s'haguessin inclòs en l'estudi els hipotètics AC realitzats però no publicats: en primer lloc ja que els AC no publicats o de difícil obtenció solen ser de baixa qualitat metodològica i solen tenir resultats negatius<sup>64</sup>, i en segon lloc perquè els propis assaigs publicats descriuen un panorama desolador en el tractament oral de l'espasticitat crònica.

Els resultats de la present revisió van ser similars als d'altres revisions sistemàtiques sobre el maneig de l'espasticitat tant progressiva com no progressiva<sup>65-67</sup>, en l'efecte dels diferents fàrmacs amb efecte antiespàstic<sup>32,68,69</sup>, i en que no es poden fer recomanacions que guiïn la prescripció degut a la baixa qualitat metodològica, la petita mida de la mostra, la curta durada del tractament i seguiment, i l'escassa valoració de les funcions dels pacients. La present revisió s'ha centrat en fàrmacs comercialitzats en els Estats Units i en la majoria dels països de la Unió Europea<sup>25</sup>. Baclofèn va ser un dels primers fàrmacs comercialitzat pel tractament de l'espasticitat i continua essent el més utilitzat en diversos països<sup>23</sup>. D'altra banda, no hem inclòs altres fàrmacs en fase de desenvolupament, com per exemple els cannabinoïdes. Cal destacar, però, que els resultats d'una revisió sistemàtica sobre l'ús dels cannabinoïdes en l'EM han estat ambigus<sup>70</sup>, en part degut a que s'ha posat en dubte la rellevància clínica de les variables analitzades en els AC.

Com en qualsevol tractament simptomàtic, el maneig de l'espasticitat s'ha d'individualitzar i ajustar a les AVD del pacient<sup>71</sup>. Els fàrmacs pel tractament de l'espasticitat s'han d'utilitzar amb precaució en el pacient amb mobilitat ja que disminueix el to muscular i pot empitjorar el moviment de forma important<sup>7</sup>. Només en aquells pacients que són totalment dependents per la seva espasticitat greu, es podria millorar l'espasticitat fins i tot a expenses de presentar una debilitat indesitjable o mareig.

Per tant, hi ha una clara necessitat d'AC aleatoritzats ben dissenyats, i que incloguin una mostra suficientment gran de pacients amb espasticitat per malalties neurològiques no

progressives. Les variables no haurien de centrar-se únicament en l'espasticitat, sinó que també en d'altres símptomes freqüents relacionats, en els moviments funcionals i en general, en la qualitat de vida del pacient. Caldria desenvolupar, consensuar i validar escales que mesuressin l'espasticitat en relació a la qualitat de vida general dels pacients. Això podria facilitar una millor avaluació de l'eficàcia relativa dels potencials tractaments per a l'espasticitat. També caldria desenvolupar un plantejament orientat al pacient així com requerir un consens entre les organitzacions de pacients, metges especialistes, fisioterapeutes, infermeria i autoritats reguladores en els mètodes de la recerca terapèutica d'aquesta àrea. D'altra banda, també caldria aprofundir en la recerca bàsica de l'espasticitat per conèixer millor la fisiopatologia, que és molt complexa i no ben coneguda, i identificar possibles dianes terapèutiques. Una prova de l'escàs avenç és que en els darrers 20 anys, la farmacopea dels medicaments pel maneig de l'espasticitat ha evolucionat molt poc<sup>23</sup>.

En conclusió, baclofèn, tizanidina, diazepam i dantrolè tenen diferent mecanisme d'acció, l'eficàcia, si en tenen, és marginal, i s'han relacionat amb efectes adversos freqüents que poden limitar-ne el seu ús. Aquests resultats no són sorprenents en vista dels coneixements actuals dels mecanismes fisiopatològics que provoquen l'espasticitat. Per tant, l'evidència de l'eficàcia del tractament amb fàrmacs orals de l'espasticitat per malalties neurològiques no progressives és pobre. És necessària nova recerca i desenvolupament metodològic addicional per tal de millorar el maneig terapèutic dels pacients amb espasticitat.

## REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- <sup>1</sup> Lance JW. Symposium synopsis. En: Feldman RG, Young RR, Koella WP, eds. Spasticity: disordered motor control. Chicago: Yearbook Medical, 1980:485-94.
- <sup>2</sup> Cuadrado ML, Arias JA, Palomar MA, Linares R. La vía piramidal: nuevas trayectorias. Rev Neurol. 2001;32:1151-8.
- <sup>3</sup> Meythaler JM. Concept of spastic hypertonia. Physical medicine and rehabilitation clinics of North America. 2001;12:725-32.
- <sup>4</sup> Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. Drugs. 2000;59:487-95.
- <sup>5</sup> Mayer NH. Clinicophysilogic concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. Muscle Nerve. 1997;6 Suppl:S1-13.
- <sup>6</sup> Young RR. Spasticity: a review. Neurology. 1994;44(Suppl 9):S12-20.
- <sup>7</sup> Dietz V. Spastic movement disorder: what is the impact of research on clinical practice? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:820-821.
- <sup>8</sup> Rodríguez Mutuberría L, Serra Valdés Y, Pérez Parra S, Palmero Camejo R. La espasticidad como secuela de la enfermedad cerebrovascular. Rev cubana Med. 2004;43 n°2-3.
- <sup>9</sup> Brin MF. Preface. Muscle Nerve. 1997;6 Suppl:S1.
- <sup>10</sup> Llorca J, Guerrero P, Prieto-Salceda D, Dierssen-Sotos T. Mortality of Multiple Sclerosis in Spain: Demonstration of a North-South Gradient. Neuroepidemiology. 2005;24:135-40.
- <sup>11</sup> Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. Lancet 2004;363:1619-31.
- <sup>12</sup> Díez-Tejedor E, Fuentes B, Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Introducción. Neurología. 2002;17(Suppl 13):S1-2.
- <sup>13</sup> Harkey HL, White EA, Tibbs RE, Haines DE. A clinician's view of spinal cord injury. Anat Rec B New Anat. 2003;271:41-8.
- <sup>14</sup> Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:1106-15.
- <sup>15</sup> Gallichio JE. Pharmacologic management of spasticity following stroke. Phys Ther. 2004;84:973-81.
- <sup>16</sup> Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2000
- <sup>17</sup> Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003;362:1517-26.
- <sup>18</sup> Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. Mult Scler. 2002;8:319-29.
- <sup>19</sup> Gormley ME, O'Brien CE, Yablon SA. A clinical overview of treatment decisions in the management of spasticity. Muscle Nerve. 1997;6 Suppl:S14-20.
- <sup>20</sup> Pierson SH. Outcome measures in spasticity management. Muscle Nerve. 1997;6 Suppl:S36-60.
- <sup>21</sup> Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. Practitioner. 1964;192:540-2.
- <sup>22</sup> Anonymous. The management of spasticity. Drug Ther Bull. 2000;38:6.
- <sup>23</sup> Rode G, Maupas E, Luaute J, Courtois-Jacquin S, Boisson D. Traitements médicamenteux de la spasticité. Neurochirurgie. 2003;49:247-55.
- <sup>24</sup> Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2006. Madrid: Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- <sup>25</sup> Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference, 35<sup>th</sup> Edition. London: Pharmaceutical Press; 2007.
- <sup>26</sup> Pedersen E, Arlien-Soborg P, Mai J. The mode of action of the GABA derivative baclofen in human spasticity. Acta Neurol Scand. 1974;50:665-80.

- <sup>27</sup> Davies J. Selective depression of synaptic transmission of spinal neurons in the cat by a new centrally acting muscle relaxant, 5-chloror-4-(2-imidazolin-2-yl-amino)-2,1,3-benzo-thiadiazole (DS103-282). *Br J Pharmacol.* 1982;76:473-81.
- <sup>28</sup> Costa E, Guidotti A. Molecular mechanism in the receptor action of benzodiazepines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1979;19:531-45.
- <sup>29</sup> Taylor CP. Mechanisms of action of gabapentin. *Rev Neurol (Paris).* 1997;153 Suppl 1:S39-45.
- <sup>30</sup> Desmedt JE, Hainaut K. Inhibition of the intracellular release of calcium by dantrolene in barnacle giant muscle fibers. *J Physiol.* 1977;265:565-85.
- <sup>31</sup> Wenzel RG. Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(Suppl 6):S5-10.
- <sup>32</sup> Lesley G, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: a meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. *Adv Ther.* 1998;15:241-51.
- <sup>33</sup> Wallace JD. Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine. *Neurology.* 1994;44(Suppl 9):S60-9.
- <sup>34</sup> Lataste X, Emre M, Davis C, Groves L. Comparative profile of tizanidine in the management of spasticity. *Neurology.* 1994;44(Suppl 9):S53-9
- <sup>35</sup> Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *The Cochrane Library, Issue 4, 2000.*
- <sup>36</sup> Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler.* 2002;8:319-29.
- <sup>37</sup> Howard DC. Antispastic medication for spasticity in cerebral palsy (protocol). *The Cochrane Library, 2001 Issue 1.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- <sup>38</sup> Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury. *The Cochrane Library, 2000 Issue 1.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- <sup>39</sup> Ashworth NL, Satkunam LE, Deforge D. Treatment for spasticity in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *The Cochrane Library, 2003 Issue 1.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- <sup>40</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet.* 1999;354:1896-900.
- <sup>41</sup> Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357:1191-4.
- <sup>42</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- <sup>43</sup> Chalmers I, Adams M, Dickersin K, Hetherington J, Tarnow-Mordi W, Meinert C, Tonascia S, Chalmers TC. A cohort study of summary reports of controlled trials. *JAMA.* 1990;263:1401-5.
- <sup>44</sup> Journal Citation Reports 2005. Disponible a: <http://go5.isiknowledge.com/portal.cgi> (Accedit el 23/03/2006).
- <sup>45</sup> Milla PJ, Jackson ADM. A controlled trial of baclofen in children with cerebral palsy. *J Int Med Res.* 1977;5:398-404.
- <sup>46</sup> Haslam RHA, Walcher JR, Lietman PS, Kallman CH, Mellits ED. Dantrolene sodium in children with spasticity. *Arch Phys Med Rehabil.* 1974;55:384-8.
- <sup>47</sup> Joynt RL, Leonard JA. Dantrolene sodium suspension in treatment of spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1980;22:755-67.
- <sup>48</sup> Nance PW, Bugaresti J, Shellenberger K, Sheremata W, Martinez-Arizala A and the North American Tizanidine Study Group. Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Neurology* 1994;44(Suppl 9):S44-52.

- <sup>49</sup> Corbett M, Frankel HL, Michaelis L. A double blind, cross-over trial of Valium in the treatment of spasticity. *Paraplegia*. 1972;10:19-22.
- <sup>50</sup> Gruenthal M, Mueller M, Olson WL, Priebe MM, Sherwood AM, Olson WH. Gabapentin for the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1997;35:686-9.
- <sup>51</sup> Bes A, Eyssette M, Pierrot-Deseilligny E, Rohmer F, Warter JM. A multi-centre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent, in spasticity associated with hemiplegia. *Curr Med Res Opin*. 1988;10:709-18.
- <sup>52</sup> Medici M, Pebet M, Ciblis D. A double-blind, long-term study of tizanidine ("Sirdalud") in spasticity due to cerebrovascular lesions. *Curr Med Res Opin*. 1989;11:398-407.
- <sup>53</sup> Ketel WB, Kolb ME. Long-term treatment with dantrolene sodium of stroke patients with spasticity limiting the return of function. *Curr Med Res Opin*. 1984;9:161-9.
- <sup>54</sup> Medaer R, Hellebuyk H, Van Den Brande E, Saxena V, Thijs M, Kovacs L, et al. Treatment of spasticity due to stroke. A double-blind, cross-over trial comparing baclofen with placebo. *Acta Ther*. 1991;17:323-31.
- <sup>55</sup> Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:1155-63.
- <sup>56</sup> Katrak PH, Cole AMD, Poulos CJ, McCauley JCK. Objective assessment of spasticity, strength, and function with early exhibition of dantrolene sodium after cerebrovascular accident: a randomised double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992;73:4-9.
- <sup>57</sup> Petticrew M. Why certain systematic reviews reach uncertain conclusions. *BMJ*. 2003;326:756-8.
- <sup>58</sup> Elovic EP, Simone LK, Zafonte R. Outcome assessment for spasticity management in the patient with traumatic brain injury: the state of the art. *J Head Trauma Rehabil*. 2004;19:155-77.
- <sup>59</sup> Lesley G, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: a meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. *Adv Ther*. 1998;15:241-51.
- <sup>60</sup> Abbruzzese G. The medical management of spasticity. *Eur J Neurol*. 2002;9(Suppl 1):S30-4.
- <sup>61</sup> Dietz V. Spastic movement disorder: what is the impact of research on clinical practice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:820-1.
- <sup>62</sup> Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs*. 1997;53:435-52.
- <sup>63</sup> Rode G, Maupas E, Luaute J, Courtois-Jacquín S, Boisson D. Traitements médicamenteux de la spasticité. *Neurochirurgie*. 2003;49:247-55.
- <sup>64</sup> Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H Jr. Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials*. 1987;8:343-53.
- <sup>65</sup> Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
- <sup>66</sup> Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
- <sup>67</sup> Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2002;8:319-29.
- <sup>68</sup> Wallace JD. Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine. *Neurology* 1994;44(Suppl 9):S60-9.
- <sup>69</sup> Lataste X, Emre M, Davis C, Groves L. Comparative profile of tizanidine in the management of spasticity. *Neurology*. 1994;44(Suppl 9):S53-9.
- <sup>70</sup> Killestein J, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Cannabinoids in multiple sclerosis: do they have a therapeutic role? *Drugs*. 2004;64:1-11.
- <sup>71</sup> Ward AB. A summary of spasticity management - a treatment algorithm. *Eur J Neurol*. 2002;9(Suppl 1):S48-52.



**DIFERÈNCIES I SIMILITUDS  
ENTRE ELS DOS SÍMPTOMES  
AVALUATS**



Les dades obtingudes de les dues revisions sistemàtiques presenten clares diferències i notables similituds.

El nombre d'AC identificats i el nombre de pacients avaluats són diferents per a cadascuna de les dues situacions clíniques. Tal i com era d'esperar, el nombre d'AC i de pacients inclosos és major en la revisió del dolor postoperatori per COT (més de 90 AC que van incloure a més de 9.500 pacients) que en la revisió de l'espasticitat (només 12 AC i menys de 500 pacients). Més de la meitat dels AC que avaluaven analgèsics en el dolor postoperatori van ser posteriors a la dècada dels anys 90, mentre que la majoria dels AC inclosos en la revisió del tractament farmacològic oral en l'espasticitat van ser realitzats en el període anterior. Això posa de manifest que tot i que actualment el dolor postoperatori segueix essent d'interès en recerca, no hi ha hagut grans innovacions en investigació bàsica i per tant, els nous fàrmacs investigats no tenen nous mecanismes d'acció que permetin pal·liar el dolor. En general, tant pel maneig del dolor postoperatori com pel de l'espasticitat es disposa de les mateixes opcions terapèutiques que en dècades prèvies.

Tots els AC que avaluaven l'eficàcia del tractament analgèsic en el dolor postoperatori van ser de grups paral·lels, en canvi, més de la meitat dels AC que avaluaven l'eficàcia del tractament antiespàstic oral van ser encreuats i la resta de grups paral·lels. Els AC encreuats són adequats en malalties cròniques i estables, ja que la variació en el temps d'una determinada variable i en un individu és menor que la variació que hi ha entre individus diferents.<sup>1</sup>

La majoria dels AC de la revisió del tractament farmacològic oral en l'espasticitat van incloure un grup placebo, en canvi, s'hi va incloure en menys de la meitat dels AC que avaluaven el tractament analgèsic en el dolor postoperatori en COT.

Atès que els problemes clínics avaluats, dolor postoperatori i espasticitat, són diferents, les característiques demogràfiques (edat i sexe) i clíniques (criteris d'inclusió i d'exclusió i

co-morbiditat) dels pacients que van participar en els AC també van ser diferents. Els assaigs que avaluaven el dolor postoperatori van ser molt heterogenis, ja que van incloure pacients amb diversos tipus d'intervencions quirúrgiques, i fins i tot, en un mateix AC. Per contra, els AC inclosos que avaluaven l'espasticitat van ser més homogenis ja que només van avaluar tres patologies (malaltia cerebrovascular, lesió medul·lar i paràlisi cerebral).

D'altra banda, cal destacar que el nombre de medicaments estudiats va ser molt superior entre els AC que avaluaven el tractament analgèsic del dolor postoperatori (més de 35) que en els de l'espasticitat (només 5), però paradoxalment, en l'espasticitat hi havia un major nombre de grups de medicaments amb mecanismes d'acció diferents que en el dolor postoperatori. En els AC del tractament analgèsic del dolor postoperatori sovint es va avaluar una dosi única dels fàrmacs estudiats, i sovint es van avaluar combinacions de medicaments, en canvi, en els AC del tractament farmacològic oral de l'espasticitat es van avaluar dosis múltiples i ajustades dels fàrmacs en estudi.

Gairebé la meitat dels AC que avaluaven el dolor postoperatori van tenir una durada inferior o igual a les 12 hores, i la durada de gairebé tots els assaigs de l'espasticitat inferior als 2 mesos. Cal destacar que, tot i que el dolor postoperatori és una situació aguda, caldria que l'avaluació del dolor fos almenys de 72 hores, ja que és el temps que dura el dolor en els pacients intervinguts de cirurgia traumatològica encara que es pot prolongar posteriorment amb la mobilització progressiva dels pacients. En canvi, l'espasticitat, és una situació crònica, i caldria avaluar-la durant un període de temps suficientment prolongat per poder percebre els canvis esperats del tractament.

Malgrat ser dues entitats clíniques força diferents (prevalença i incidència, fisiopatologia, durada en el temps i tipus de tractaments disponibles) cal destacar troballes comunes que il·lustren sobre l'orientació de la recerca amb els medicaments en el context dels AC.

La majoria dels AC tant en el tractament analgèsic del dolor postoperatori en COT com en el tractament farmacològic oral de l'espasticitat van ser promoguts i finançats per les indústries farmacèutiques i no per grups d'investigadors independents.

La qualitat dels articles, és a dir, de les publicacions dels AC en les revistes mèdiques, avaluada a través de la Guia CONSORT i de les escales de Jadad i de Chalmers, en ambdós problemes estudiats va ser baixa i amb puntuacions similars, tot i que suggereixen una qualitat mínima acceptable (puntuació en l'escala de Jadad al voltant de 3,5 i en la de Chalmers de 5,5). Els problemes metodològics van ser freqüents en els AC d'ambdues revisions: absència d'un objectiu clar i una hipòtesi ben definida, manca d'informació i absència de càlcul de la mida de la mostra de pacients seleccionada, nombre reduït de pacients inclosos en la majoria d'AC, variable principal no definida clarament, manca d'informació sobre el mètode d'aleatorització dels pacients, entre d'altres. D'altra banda, sovint no es mencionava a les publicacions l'avaluació i aprovació dels protocols dels AC per part dels Comitès Ètics d'Investigació Clínica. Pel que fa als tractaments, malgrat que la durada va ser variable per a cada símptoma, atès que el dolor postoperatori és agut i l'espasticitat crònic, el temps de seguiment i d'avaluació dels tractaments va ser curt per a ambdós símptomes.

Pel que fa als resultats, cal destacar que si bé les variables dels estudis són lògicament diferents, el nombre mitjà de variables analitzades en cada assaig va ser similar (de 4 a 5), tant en el tractament analgèsic del dolor postoperatori com en el tractament oral de l'espasticitat i que sovint les variables utilitzades no van ser variables estandarditzades. En els AC que van comparar grups de pacients tractats amb fàrmacs i grups de pacients tractats amb placebo, els tractats amb fàrmacs van mostrar millors resultats que els tractats amb placebo, si bé la magnitud del benefici va ser reduïda. En els AC amb comparacions directes entre dos o més grups de pacients tractats amb fàrmacs diferents els resultats d'eficàcia van ser similars.

Els AC d'ambdues patologies van descriure els esdeveniments adversos més freqüents, però sovint no hi havia informació sobre altres aspectes d'interès, com les retirades de l'estudi o abandonaments dels pacients per esdeveniments adversos, el nombre ni la gravetat de l'esdeveniment advers.

En resum, malgrat les diferències entre els dos problemes estudiats, que lògicament condicionen característiques diferencials pel que fa a la població inclosa i al tipus de medicaments, els resultats de la revisió sistemàtica dels AC sobre el tractament analgèsic en el dolor postoperatori en COT i el tractament farmacològic oral de l'espasticitat indiquen característiques comunes pel que fa a l'orientació de la recerca. Els AC d'ambdues entitats tenen greus problemes de validesa interna, i estan clarament orientats cap als medicaments i no cap a la resolució dels problemes clínics. Els resultats dels dos estudis indiquen que l'evidència sobre l'eficàcia dels tractaments farmacològics en aquest dos símptomes és escassa i limitada i no és gaire útil en la presa de decisions de la pràctica clínica. És necessària més recerca bàsica i clínica i el desenvolupament metodològic addicional per tal de millorar el maneig terapèutic dels pacients amb dolor postoperatori i amb espasticitat.

### REFERÈNCIA BIBLIOGRÀFICA

<sup>1</sup> Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Doyma Libros, S.A. Barcelona 1995.

# CONCLUSIONS

1. El dolor postoperatori en cirurgia traumatològica i/o ortopèdica i l'espasticitat per malaltia neurològica no progressiva són dos problemes clínics força diferents (prevalença i incidència, fisiopatologia, durada en el temps i tipus de tractaments disponibles), però les dades de recerca clínica que avaluen el maneig farmacològic presenten limitacions similars.
2. Les publicacions dels assaigs clínics que avaluen el tractament analgèsic del dolor postoperatori en cirurgia traumatològica i/o ortopèdica i el tractament farmacològic oral de l'espasticitat presenten mancances d'informació rellevant (definició de la hipòtesis i de la variable principal de l'estudi, càlcul de la mida de la mostra, descripció del mètode d'aleatorització dels pacients, entre d'altres).
3. La majoria dels assaigs clínics inclosos en les dues revisions sistemàtiques són finançats per les indústries farmacèutiques i tenen dissenys orientats cap als fàrmacs i no cap a la resolució dels problemes clínics.
4. Els assaigs clínics inclosos a ambdues revisions sistemàtiques mostren importants problemes metodològics tant de validesa interna com de validesa externa.
5. En els assaigs clínics que van comparar grups de pacients tractats amb fàrmacs i grups de pacients tractats amb placebo, els que rebien els fàrmacs van mostrar millors resultats d'eficàcia que els tractats amb placebo, si bé la magnitud del benefici analgèsic o antiespàstic va ser reduïda. En els assaigs clínics amb comparacions directes entre dos o més grups de pacients tractats amb fàrmacs actius diferents, els resultats d'eficàcia van ser similars.
6. Tot i que en la majoria dels assaigs clínics inclosos a les dues revisions sistemàtiques es descriuen els esdeveniments adversos més freqüents, generalment manquen dades de la seva repercussió i rellevància clínica pel que fa a les retirades o abandonaments dels pacients de l'estudi per esdeveniments adversos, així com el nombre i la gravetat.

7. Malgrat les diferències en el nombre d'assaigs clínics inclosos en cadascuna de les revisions sistemàtiques i en el nombre total de pacients participants, l'evidència d'eficàcia i seguretat que aporten aquests assaigs clínics és inadequada per prendre decisions clíniques i per elaborar guies terapèutiques.
8. No tan sols és necessari potenciar la recerca bàsica de noves dianes terapèutiques sinó també calen canvis en l'orientació de la recerca i en el desenvolupament metodològic per tal de millorar el maneig farmacològic dels pacients amb dolor postoperatori per cirurgia ortopèdica i el dels pacients amb espasticitat.
9. Els assaigs clínics futurs haurien de ser més representatius de la pràctica clínica quant a les característiques dels pacients (edat, comorbiditat, etc.) i al propi maneig de la patologia (comparació d'estratègies terapèutiques i avaluació de variables de rellevància clínica, funcionalitat i qualitat de vida dels pacients).

Annex 1



## FULL DE RECOLLIDA DE DADES

### REVISIÓ DEL DOLOR POSTOPERATORI EN CIRURGIA ORTOPÈDICA I/O TRAUMATOLÒGICA

Autor i Any de Publicació

Data recollida dades: / /

#### Característiques de l'estudi

<input type="checkbox"/> Unicèntric. País: <input type="checkbox"/> Multicèntric nacional. País: <input type="checkbox"/> Multicèntric internacional. <input type="checkbox"/> No consta	<b>Àmbit de l'AC</b>
---	----------------------

<b>Idioma publicació</b>	<input type="checkbox"/> Anglès	<input type="checkbox"/> Francès	<input type="checkbox"/> Alemany	<input type="checkbox"/> Italià
	<input type="checkbox"/> Castellà	<input type="checkbox"/> Altres		
<b>Tipus publicació</b>	<input type="checkbox"/> Original	<input type="checkbox"/> Abstract		<input type="checkbox"/> Altres
<b>Tipus d'AC</b>	<input type="checkbox"/> Paral·lel	<input type="checkbox"/> Encreuat	<input type="checkbox"/> Altres:	
<b>Emmascarament</b>	<input type="checkbox"/> Doble cec	<input type="checkbox"/> Cec simple	<input type="checkbox"/> Altres:	

**Qualitat article: Guia Consort (0-22)** Puntuació Global   | Si | No

	Item number	Descriptor	Reported on page number		
<b>Title and abstract</b>	1	How participants were allocated to interventions (eg, "random allocation", "randomised", or "randomly assigned").		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Introduction</b>					
<b>Background</b>	2	Scientific background and explanation of rationale.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Methods</b>					
Participants	3	Eligibility criteria for participants and the settings and locations where the data were collected.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Interventions	4	Precise details of the interventions intended for each group and how and when they were actually administered.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Objectives	5	Specific objectives and hypotheses.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outcomes	6	Clearly defined primary and secondary outcome measures and, when applicable, any methods used to enhance the quality of measurements (eg, multiple observations, training of assessors, &c).		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sample size	7	How sample size was determined and, when applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Randomisation</b>					
Sequence generation	8	Method used to generate the random allocation sequence, including details of any restriction (eg, blocking, stratification).		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allocation concealment	9	Method used to implement the random allocation sequence (eg, numbered containers or central telephone), clarifying whether the sequence was concealed until interventions were assigned.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Implementation</b>					
Blinding (masking)	10	Who generated the allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to their groups.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	11	Whether or not participants, those administering the interventions, and those assessing the outcomes were aware of group assignment. If not, how the success of masking was assessed.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Statistical methods</b>	12	Statistical methods used to compare groups for primary outcome(s); methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Results</b>					
<b>Participant flow</b>	13	Flow of participants through each stage (a diagram is strongly recommended). Specifically, for each group, report the numbers of participants randomly assigned, receiving intended treatment, completing the study protocol, and analysed for the primary outcome. Describe protocol deviations from study as planned, together with reasons.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Recruitment</b>	14	Dates defining the periods of recruitment and follow-up.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Baseline data</b>	15	Baseline demographic and clinical characteristics of each group.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Numbers analysed</b>	16	Number of participants (denominator) in each group included in each analysis and whether the analysis was by "intention to treat". State the results in absolute numbers when feasible (eg, 10/20, not 50%).		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Outcomes and estimation</b>	17	For each primary and secondary outcome, a summary of results for each group, and the estimated effect size and its precision (eg, 95% CI).		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Ancillary analyses</b>	18	Address multiplicity by reporting any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, indicating those prespecified and those exploratory.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Adverse events</b>	19	All important adverse events or side-effects in each intervention group.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Discussion</b>					
<b>Interpretation</b>	20	Interpretation of the results, taking into account study hypotheses, sources of potential bias or imprecision and the dangers associated with multiplicity of analyses and outcomes.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Generalisability</b>	21	Generalisability (external validity) of the trial findings.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Overall evidence</b>	22	General interpretation of the results in the context of current evidence.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Checklist of items to include when reporting a randomised trial**


**Objectiu principal**  No consta  Eficàcia  Seguretat  Altres

**Variable principal**  No consta  Si. Quantes?   
 Milloria del dolor  Intensitat del dolor  
 ↓ necessitats analgèsics  Altres

**Var. secundàries**  No consten  EA  
 Són:

**Variabls analitzades**

<input type="checkbox"/>	Milloria del dolor	<input type="checkbox"/>	Intensitat del dolor
<input type="checkbox"/>	↓ necessitats analgèsics	<input type="checkbox"/>	Avaluació global
<input type="checkbox"/>	EA	<input type="checkbox"/>	Necessitat fàrmac rescat
<input type="checkbox"/>	t d'assolir analgèsia	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	Altres		

**Escales de mesura de les variables:**

Variable:

Si  No  
 Categòrica N° categories   
 EAV  graduada  lineal  
 Numèrica verbal (de 0 a )  
 Puntuació global subjectiva o escala global  
 Quantes vegades es mesura?   
 Moments de mesura (min):  
 (h):

**Intensitat del dolor post-cirurgia:**

Si  No  
 Categòrica N° categories   
 EAV  graduada  lineal  
 Numèrica verbal (de 0 a )  
 Puntuació global subjectiva o escala global  
 Quantes vegades es mesura?   
 Moments de mesura (min):  
 (h):

**Milloria del dolor:**

Si  No  
 Categòrica N° categories   
 EAV  graduada  lineal  
 Numèrica verbal (de 0 a )  
 Puntuació global subjectiva o escala global  
 Quantes vegades es mesura?   
 Moments de mesura (min):  
 (h):

↓ necessitats d'analgèsics:

Sí  No  
 Categòrica N° categories   
 Reducció de Dosis  
 Puntuació global subjectiva o escala global  
 Quantes vegades es mesura?   
 Moments de mesura (min):  
 (h):

**Avaluació global:**

Sí  No  
 Categòrica N° categories   
 Puntuació global subjectiva o escala global  
 Quantes vegades es mesura?   
 Moments de mesura (min):  
 (h):

**Necessitat de fàrmacs de rescat:**

Sí  No  
 Categòrica N° categories   
 Puntuació global subjectiva o escala global  
 Quantes vegades es mesura?   
 Moments de mesura (min):  
 (h):

**EA:**

Sí  No  
 Categòrica N° categories   
 Puntuació global subjectiva o escala global  
 Quantes vegades es mesura?   
 Moments de mesura (min):  
 (h):

**Durada de l'estudi**

Hores, dies, setmanes, mesos  
 No consta

**N ° de pacients inclosos**

Càlcul mida mostra?  Sí  No

pel fc 1:  pel fc 2:  pel placebo:

**Consentiment informat**

Sí  No consta

**CEIC**

Sí  No consta

**Criteris d'inclusió:**

Intensitat dolor pre-cirurgia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	LL - M - G
Intensitat dolor post-cirurgia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	LL - M - G
Tipus de cirurgia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
Risc ASA	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	I - II - III - IV
Tipus d'anestèsia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	L - R - G
Temps d'IQ	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	h
Edat pacients	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	-
Idioma pacients	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
Nivell comprensió pacients	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	
Pes pacients	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No	-
Altres:			

**Criteris d'exclusió:**

Embaràs, lactància o fèrtil sense mètodes anticonceptius	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Drogoaddictes	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Al·lèrgia als fàrmacs d'estudi	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Tractament amb altres fàrmacs	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Analgèsics prèviament a la IQ?	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Contraindicacions al fc en estudi	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Fàrmacs en estudi previ	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Hepatopatia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Úlcera gàstrica, esofàgica...	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Nefropatia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Neuropatia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Pneumopatia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Alteracions psiquiàtriques	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Coagulopatia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Obesitat	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Cardiopatia	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Alteracions TA	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Neoplàsies	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
DM	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Altres IQ	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Alteracions analítiques	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> No
Altres:		

**Tipus de cirurgia realitzada:**

<input type="checkbox"/> Genoll	<input type="checkbox"/> Maluc	<input type="checkbox"/> Peu	<input type="checkbox"/> Extr.sup	<input type="checkbox"/> columna
<input type="checkbox"/> Turmell			<input type="checkbox"/> Combinades (si/no especificades)	

Nº IDENTIFICACIÓ

Pròtesis  Si  
Artroscòpia  Si

No  
 No

**Àmbit de la cirurgia** realitzada:

No consta  
 Hospitalària  Ambulatòria

**Gravetat de la cirurgia** realitzada:

No consta  
 Menor  Major

**Risc ASA** d'anestèsia:

I  II  III  IV  No consta

**Tipus d'anestèsia:**

Local  Regional  General  Espinal  Altres  
 No consta

**Fàrmacs utilitzats en l'anestèsia:**

BDZ  Opiacis  Anestèsics  Altres  No consta

**Tractament Farmacològic:**

Nº de grups comparats

Fc d'estudi 1:

Fc d'estudi 2:

Fc d'estudi 3:

Fc d'estudi 4

Placebo  Si  No

**Inici del tractament** farmacològic:

A les  hores post-intervenció quirúrgica

Durant l'inici de l'aparició de dolor post-intervenció

Després de l'efecte anestèsic

No consta

Altres

**Zona hospitalària** d'administració del **tractament** farmacològic analgèsic:

No consta  UPC  planta  Altres

Fc d'estudi 1:

Dosis

Dosis única  Si  No. Quantes?  No consta

Dosis diària  /dia  No consta

Escalada dosis  Si  No

Curva de cinètica  Si  No consta

Via d'administració  oral  IV  Altres  rectal  IM

PCA  Si  No

Fc d'estudi 2:

Dosis

Dosis única  Si  No. Quantes?  No consta

Dosis diària  /dia  No consta

Escalada dosis  Si  No

Curva de cinètica  Si  No consta

Via d'administració  oral  IV  Altres  rectal  IM

PCA  Si  No

Fc d'estudi 3:

Dosis

Dosis única  Si  No. Quantes?  No consta

Dosis diària  /dia  No consta

Escalada dosis  Si  No

Curva de cinètica  Si  No consta

Via d'administració  oral  IV  Altres  rectal  IM

PCA  Si  No

Fc d'estudi 4:

Dosis

Dosis única  Si  No. Quantes?  No consta

Dosis diària  /dia  No consta

Escalada dosis  Si  No

Curva de cinètica  Si  No consta

Via d'administració  oral  IV  Altres  rectal  IM

PCA  Si  No

Fc d'estudi 5:

Dosis

Dosis única  Si  No. Quantes?  No consta

Dosis diària  /dia  No consta

Escalada dosis  Si  No

Curva de cinètica  Si  No consta

Via d'administració  oral  IV  Altres  rectal  IM

PCA  Sí  No

Tractament de rescat  No  No consta  Sí. Quin?:

Durada del tractament  Hores, dies, setmanes, mesos  
 No consta

Tractaments concomitants  No consten  No  
 Sí. Quins?

Característiques de la població:

Fc d'estudi 1:

Edat mitjana  Anys SD:  Dones  
 Sexe (%)  Homes

Placebo

Edat mitjana  Anys SD:  Dones  
 Sexe (%)  Homes

Fc d'estudi 2:

Edat mitjana  Anys SD:  Dones  
 Sexe (%)  Homes

Fc d'estudi 3:

Edat mitjana  Anys SD:  Dones  
 Sexe (%)  Homes

Fc d'estudi 4:

Edat mitjana  Anys SD:  Dones  
 Sexe (%)  Homes

Hi ha **diferències** de les característiques basals entre els **grups** de comparació?

No consten  No  Sí. Quines?

**RESULTATS**

**Pèrdues:**

No consten  Total  
 Causes:  Per EA  Ineficàcia  Altres:

Fc 1:  Per EA  Ineficàcia  Altres:  
 Fc 2:  Per EA  Ineficàcia  Altres:  
 Fc 3:  Per EA  Ineficàcia  Altres:  
 Fc 4:  Per EA  Ineficàcia  Altres:

Placebo  Per EA  Ineficàcia  Altres:

**Anàlisi dels resultats:**

Anàlisi ITT  Si  No  
 Anàlisi PP  Si  No  
 No consta

**-Efectes Adversos (% , proporcions...):**

Si  No consta  
 Fc d'estudi 1: %  
 Fc d'estudi 2: %  
 Fc d'estudi 3: %  
 Fc d'estudi 4: %  
 Placebo: %

Recollida informació  Activa  Passiva  No consta

**Tipus d'EA:**

Si  No consta

Fc d'estudi 1:  
 Fc d'estudi 2:  
 Fc placebo:  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

**Gravetat de l'EA:**

Si  No consta

Fc d'estudi 1:  Greus  Moderats  LLeus  
 Fc d'estudi 2:  Greus  Moderats  LLeus  
 Fc d'estudi 3:  Greus  Moderats  LLeus  
 Fc d'estudi 4:  Greus  Moderats  LLeus  
 Fc placebo:  Greus  Moderats  LLeus

Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

EA	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs



**-Dolor**

**Temps d'assolir analgèsia**

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

**% pacients amb analgèsia**

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

**Intensitat del dolor**

Escala categòrica:

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

**EVA (mm) (VASSPID):**

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				

placebo				
---------	--	--	--	--

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

Temps (minuts) (p ex: que triga en demanar següent analgèsic, de rescat...):

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

% pacients que demanen analgèsia

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

Escala global:

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

*SPID: summed pain intensity difference.  $SPID = \sum PID$  (sumatori de les diferències de la intensitat del dolor en cada moment mesurat respecte a l'inicial).*

És calculable?  Si  No

-SPID=

	T=0	T=	T=	T=	T=	T=	T=	T=	SPID
Fc 1:									
Fc 2:									
Fc 3:									
Fc 4:									
Placebo:									

	T=0	T=	T=	T=	T=	T=	T=	T=	SPID
Fc 1:									
Fc 2:									
Fc 3:									
Fc 4:									
Placebo:									

Valor màxim teòric de SPID

$$\%maxSPID = SPID / maxSPID \times 100$$

	SPID	%maxSPID	
Fc 1:			
fc 2:			
Fc 3:			
fc 4:			
placebo			

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

Escala global d'eficàcia del tractament:

	Magnitud (μ-sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

**Milloria del dolor**

Escala categòrica:

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

EVA (VASTOTPAR):

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències e.s.  Si  No  No consta  
 p=

Escala global:

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

Temps (minuts) (p ex: que triga en millorar a no tenir dolor):

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No

Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
p=

-Requeriment de rescat d'analgèsics:

	Magnitud (μ-sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
p=

-Modificacions de la variable en funció del temps (p ex: ↓ d'1 punt de l'escala categòrica als 30 min):

	Magnitud (μ-sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
p=

*TOTPAR: reducció total del dolor. **TOTPAR**=Σ PR (sumatorio de la mejoría del dolor en cada momento medido=área bajo la curva).*

És calculable?  Si  No

-TOTPAR=

	T=	T=	T=	T=	T=	T=	T=	T=	TOTPAR
Fc 1:									
Fc 2:									
Fc 3:									
Fc 4:									
Placebo:									

	T=	T=	T=	T=	T=	T=	T=	T=	TOTPAR
Fc 1:									
Fc 2:									
Fc 3:									
Fc 4:									
Placebo:									

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

Valor màxim teòric de TOTPAR

$$\%maxTOTPAR = TOTPAR / maxTOTPAR \times 100$$

*$\%maxTOTPAR = TOTPAR \text{ actual} / \text{puntuació màxima possible de TOTPAR (durada màxima en hores} \times \text{màxima puntuació de milloria del dolor)} \text{ en } \%$*

	TOTPAR	%maxTOTPAR	50%maxTOTPAR	NNT
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

**50%maxTOTPAR:** (proporció de cada grup amb almenys una reducció del dolor del 50%)

50%maxTOTPAR  %

**Requeriments d'analgèsics:**

	Magnitud ( $\mu$ -sd)	IC	p	Vs
Fc 1:				
fc 2:				
Fc 3:				
fc 4:				
placebo				

Gràfica  Si  No  
 Diferències entre grups?  Si  No  No consta  
 p=

Annex 2

**REFERÈNCIES DELS ASSAIGS CLINICS INCLOSOS A LA REVISIÓ  
SISTEMÀTICA DEL DOLOR POSTOPERATORI EN CIRURGIA  
ORTOPÈDICA I/O TRAUMATOLÒGICA**

Ahdieh H, Ma T, Babul N, Lee D. Efficacy of oxymorphone extended release in postsurgical pain: a randomized clinical trial in knee arthroplasty. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:767-76.

Arvidsson I, Eriksson E. A double blind trial of NSAID versus placebo during rehabilitation. *Orthopedics.* 1987;10:1007-14.

Ashburn MA, Gregar HL, Gillie MH, de Boer AJF, Pace L, Stanley TH. Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg.* 1993;76:377-81.

Baumgartner H, Kuttelwaser M, McCastey D, Winters L. The comparative efficacy of naproxen sodium and pirofen in the treatment of post-operative pain. *J Int Med Res.* 1987;15:179-87.

Boeckstyns MEH, Backer M, Petersen EM, Hoj I, Albrechtsen H, Andersen HB. Piroxicam spares buprenorphine after total joint replacement. Controlled study of pain treatment in 81 patients. *Acta Orthop Scand.* 1992;63:658-60.

Bona L, Pollavini S, Monza G. Controlled trial of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs in postoperative pain relief: A 12-hour evaluation. *Clin Ther.* 1985;7:474-9.

Böstrom AAS, Forbes JA, Adolfsson C, Beaver WT, Bell WE. Evaluation of bromfenac and ibuprofen for pain after orthopedic surgery. *Pharmacotherapy.* 1994;14:305-13.

Brock-Utne JG, Ritchie P, Downing JW. A comparison of nalbuphine and pethidine for postoperative pain relief after orthopaedic surgery. *S Afr Med J.* 1985;68:391-3.

Bullingham RES, McQuay HJ, Moore RA, Weir L. An oral buprenorphine and paracetamol combination compared with paracetamol alone: a single dose double-blind postoperative study. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:863-7.

Cañadell-Carafi J, Moreno-Londoño A, González-Claudevilla B. Ketorolac, a new non opioid analgesic: a single-blind trial versus buprenorphine in pain after orthopaedic surgery. *Curr Med Res Opin.* 1991;12:343-9.



Chauvet J, Casanova G, Savornin CI. Etude comparative de la valeur antalgique de l'acétylsalicylate de lysine et de la noramidopyrine injectables après chirurgie orthopédique. *Ann Chir.* 1986;40:277-80.

Coli A, Lari S, Di Fiore M, Perin S, Urso R. Il naprossene sodico nel dolore postoperatorio in ortopedia. Confronto tra due differenti dosaggi. *Minerva Anesthesiol.* 1992;58:441-5.

Cooper SA, Fitzmartin R, Slywka J, Buckley BJ, Kaiko R, Goldenheim PD, et al. Analgesic efficacy and safety of two oral controlled-release morphine preparations in orthopedic postoperative pain. *Adv Ther.* 1994;11:213-27.

DeAndrade JR, Maslanka M, Reines HD, Howe D, Rasmussen GL, Cardea J, et al. Ketorolac versus meperidine for pain relief after orthopaedic surgery. *Clin Orthop.* 1996;325:302-12.

Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:279-86.

Docquier J, Gunst P, Hendrickx M, Lemaire R, Gillet P, Martens M, et al. Comparaison du ketoprofene et de la pentazocine dans le traitement de la douleur post-opératoire en chirurgie orthopédique. *Acta Ther.* 1987;13:469-79.

Donadoni R, Rolly G, Devulder J, Verdonck R. Double-blind comparison between nalbuphine and pentazocine in the control of postoperative pain after orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1988;39:251-6.

Drez D, Ritter M, Rosenberg TD. Pain relief after arthroscopy: naproxen sodium compared to propoxyphene napsylate with paracetamol. *South Med J.* 1987;80:440-3.

Evans PJD, McQuay HJ, Rolfe M, O'Sullivan G, Bullingham RES, Moore RA. Zomepirac, placebo and paracetamol/dextropropoxyphene combination compared in orthopaedic postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1998;54:927-33.

Fernández-Sabaté A, Portabella F. Comparative multiple-dose study of ketorolac tromethamine and diflunisal for pain following orthopaedic surgery. *J Int Med Res.* 1991;19:210-8.

Fulkerson JP, Folcik MA. Analgesia following arthroscopic surgery: comparison of diflunisal and paracetamol with codeine. *Arthroscopy.* 1986;2:108-10.

Galasko CSB, Courtenay PM, Jane M, Stamp TCB. Trial of oral flupirtine maleate in the treatment of pain after orthopaedic surgery. *Curr Med Res Opin.* 1985;9:594-601.

Galasko CSB, Courtney P, Jayne M, Coxhead, Russell S. Comparison of the efficacy of naproxen sodium and dihydrocodeine tartrate in the treatment of post-operative pain. *Curr Med Res Opin.* 1988;10:656-62.

Galasko CSB, Russel S, Lloyd J. Double-blind investigation of the efficacy of multiple oral doses of ketorolac tromethamine compared with dihydrocodeine and placebo. *Curr Ther Res.* 1989;45:844-52.

Gebuhr PH, Soelberg M, Strauss W. A multiple-dose, double-blind comparison of intramuscularly and orally administered ketorolac tromethamine and ketogan in patients with pain following orthopaedic surgery. *J Int Med Res.* 1994;22:202-17.

Gimbel JS, Brugger A, Zhao W, Verburg KM, Geis S. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/paracetamol in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin Ther.* 2001;23:228-41.

Goldberg MA, McLaughlin GE, Kieffer DA, Stern L, Hirose H, Akesson W, et al. Naproxen sodium: comparative efficacy and tolerability of two dosages for pain after joint surgery. *Orthopedics.* 1988;11:575-80.

Gueury D, Alexandre G, Lejeune G. Analgésie post-opératoire en traumatologie, comparaison en double-aveugle de deux anti-inflammatoires après une dose unique. *Ars Medici.* 1980;35:640-8.

Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55:126-33.

Heidrich G, Slavic-svircev V, Kaiko RF. Efficacy and quality of ibuprofen and paracetamol plus codeine analgesia. *Pain.* 1985;22:385-97.

Honig WJ. The use of triflunisal in post-operative pain: a report of double-blind comparative trials in patients after meniscectomy. *Curr Med Res Opin.* 1978;5:536-43.

Honig WJ, Cremer CWRJ, Manni JG, Buntinx A, Steelman SL, Besselaar GH. A single dose study comparing the analgesic effects of diflunisal, acetylsalicylic acid, and placebo in pain following meniscectomy. *J Int Med Res.* 1978;6:172-9.

Honig WJ, Pelgrom R, Chadha DR. Analgesic effect of isopexac on postmeniscectomy pain: a controlled trial. *J Clin Pharmacol.* 1982;22:82-8.

Honig WJ. Clinical comparison of the analgesic efficacy of suprofen, diflunisal and placebo in the treatment of pain after meniscectomy. *Pharmacology*. 1983;27(Suppl 1):S74-80.

Honig WJ, Van Ochten J. A multiple-dose comparison of ketorolac tromethamine with diflunisal and placebo in postmeniscectomy pain. *J Clin Pharmacol*. 1986;26:700-5.

Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, Van Der Merwe CA, Boon J, De Wet C, et al. Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can J Anaesth*. 1998;45:435-42.

Hubbard R, Naumann TM, Traylor L, Dhadda S. Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003;90:166-72.

Indelicato PA. Efficacy of diflunisal versus paracetamol with codeine in controlling mild to moderate pain after arthroscopy. *Clin Ther*. 1986;8:164-9.

Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest*. 1997;14:474-81.

Jellis JE, Muyangana J. The use of diflunisal in post-operative pain. *Med J Zambia*. 1979;13:72-4.

Johansson S, Josefsson G, Malstam J, Lindstrand A, Stenstroem A. Analgesic efficacy and safety comparison of ketorolac tromethamine and Doloron for the alleviation of orthopaedic post-operative pain. *J Int Med Res*. 1989;17:324-32.

Jokl P, Warman M. A comparison of the efficacy and tolerability of diflunisal and dextropropoxyphene napsylate with paracetamol in the management of mild to moderate pain after arthroscopy of the knee. *Clin Ther*. 1989;11:841-5.

Keita H, Geachan N, Dahmani S, Couderc E, Armand C, Quazza M, Mantz J, Desmonts JM. Comparison between patient-controlled analgesia and subcutaneous morphine in elderly patients after total hip replacement. *Br J Anaesth*. 2003;90:63-7.

Kinsella J, Moffat AC, Patrick JA, Prentice JW, McArdle CS, Kenny GNC. Ketorolac trometamol for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *Br J Anaesth*. 1992;69:19-22.

Kostamovaara PA, Laitinen JO, Nuutinen LS, Koivuranta MK. Intravenous ketoprofen for pain relief after total hip or knee replacement. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40:697-703.

Kostamovaara PA, Hendolin H, Kokki H, Nuutinen LS. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally efficacious for pain relief after total hip replacement surgery. *Br J Anaesth.* 1998;81:369-72.

Kvarnes L. Naproxen sodium versus pentazocine in treating postoperative pain. *Curr Ther Res.* 1989;46:259-68.

Laitinen J, Nuutinen L, Kiiskilä E-L, Freudenthal Y, Ranta P, Karvonen J. Comparison of intravenous diclofenac, indomethacin and oxycodone as post-operative analgesics in patients undergoing knee surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1992;9:29-34.

Laitinen J, Nuutinen L. Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology.* 1992;76:194-8.

Langlais F, Bourgin T, Maignan JM, Sauvage J, Harrewyn JM. Etude comparative du kétoprofène et de la péthidine dans les douleurs postopératoires sévères. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1987;6:408-12.

Lanzetta A, Vizzardi M, Letizia G, Martorana U, Sanfilippo A, Osti L, et al. Intramuscular tramadol versus ketorolac in patients with orthopedic and traumatologic postoperative pain: a comparative multicenter trial. *Curr Ther Res.* 1998;59:39-47.

Letenneur J. Evaluation de l'activité antalgique d'un précurseur soluble de l'aspirine en chirurgie orthopédique. *Sem Hôp Paris.* 1984;60:1089-91.

Lindgren U, Djupsjö H. Diclofenac for pain after hip surgery. *Acta Orthop Scand.* 1985;56:28-31.

Malan TP, Marsh G, Hakki SI, Grossman E, Traylor L, Hubbard R. Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology.* 2003;98:950-6.

Mansfield m, Firth F, Glynn C, Kinsella J. A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1996;13:492-7.

Martio J, Uuspaa V. Ketoprofen and pethidine in the treatment of post-operative pain following synovectomy. A double-blind trial on rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pract.* 1981;35:265.

Maslanka MA, de Andrade JR, Maneatis T, Bynum L, DiGiorgio E. Comparison of oral ketorolac, intramuscular morphine, and placebo for treatment of pain after orthopedic surgery. *South Med J*. 1994;87:506-13.

Mastronardi P, D'Onofrio M, Scanni E, Pinto M, Frontespezi S, Ceccarelli MG, et al. Analgesic activity of flupirtine maleate: a controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics. *J Int Med Res*. 1988;16:338-48.

Mauro AL, Shapiro M. A double-blind study to assess the efficacy of oral tilidine hydrochloride (W5759A) among a group of post-operative orthopedic and trauma patients. *Curr Ther Res*. 1974;16:725-33.

McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D, Summerfield RJ, Bullingham RES, Moore RA. Ketorolac and paracetamol for orthopedic postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;39:89-93.

McQuay HJ, Carroll D, Frankland T, Harvey M, Moore A. Bromfenac, paracetamol, and placebo in orthopedic postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47:760-6.

Metha SD. A randomized double-blind placebo-controlled study of dipyron and aspirin in post-operative orthopaedic patients. *J Int Med Res*. 1986;14:63-6.

de Miguel C, García C, Mella M, Saez F, Luna F, Padilla A, et al. Comparative efficacy of oral ibuprofen-arginine, intramuscular magnesic dipyron and placebo in patients with post operative pain following total hip replacement. *Clin Drug Invest*. 1997;14:276-85.

Munguía-Fajardo Y, González-García CA, Zamora-López G. Comparative study of intramuscularly administered ketorolac and nalbuphine in patients with pain following orthopedic surgery. *Proc West Pharmacol Soc*. 1992;35:195-9.

Ogilvie-Harris DJ, Bauer M, Corey P. Prostaglandin inhibition and the rate of recovery after arthroscopic meniscectomy. A randomised double-blind prospective study. *J Bone Joint Surg Br*. 1985;67:567-71.

Pang W, Mok MS, Ku M- C, Huang M-H. Patient-controlled analgesia with morphine plus lysine acetyl salicylate. *Anesth Analg*. 1999;89:995-8.

Pang W-W, Mok MS, Lin C-H, Yang T-F, Huang M-H. Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine. *Can J Anaesth*. 1999;46:1030-5.

Parke TJ, Millet S, Old S, Goodwin APL, Rice ASC. Ketorolac for early postoperative analgesia. *J Clin Anesth*. 1995;7:465-9.

Pedersen P, Nielsen KD, Jensen PE. The Efficacy of Na-naproxen after diagnostic and therapeutic arthroscopy of the knee joint. *Arthroscopy*. 1993;9:170-3.

Peduto VA and The Italian Collaborative Group on Propacetamol, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:293-8.

Popp JE, Sanko WA, Sinha AK, Kaeding CC. A comparison of ketorolac tromethamine/oxycodone versus patient-controlled analgesia with morphine in anterior cruciate ligament reconstruction patients. *Arthroscopy*. 1998;14:816-9.

Rasmussen S, Thomsen S, Madsen SN, Rasmussen JS, Simonsen OH. The clinical effect of naproxen sodium after arthroscopy of the knee: a randomized, double-blind, prospective study. *Arthroscopy*. 1993;9:375-80.

Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri S, Hubbard RC. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Orthop*. 2002;31:336-43.

Reines HD, Adams D, Hawkes T, Reynolds JC, Brown J, Bynum L, et al. Evaluation of oral ketorolac, oxycodone plus paracetamol, and placebo for pain relief after orthopedic surgery. *Curr Ther Res*. 1994;55:615-24.

Rossano C, De Luca LF, Firetto V, Fossi F, Vannini S, Testasecca D, et al. Treatment of postoperative pain with suprofen injected by the intramuscular route. *Arzneimittelforschung*. 1986;36:1100-3.

Ruedy J, O'Boyle M. A comparison of the analgesic effectiveness of glaphenine and standard oral analgesics in postoperative orthopedic patients. *J Clin Pharmacol*. 1971;11:378-82.

Ruedy J, McCullough W. A comparison of the analgesic efficacy of naproxen and propoxyphene in patients with pain after orthopedic surgery. *Scand J Rheumatol*. 1973;(Suppl 2):S56-8.

Satku K, Lai FO, Kumar VP, Pereira BP, Chhatwal V. Single-blind comparative analgesic and safety study of single doses of intramuscularly administered ketorolac tromethamine and pethidine hydrochloride in patients with pain following orthopaedic surgery. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23:828-31.

Savoca G, Libra C, Mollica Q, China B. Confronto tra imidazolo-2-idrossibenzoato e noramidopirina nel trattamento delle flogosi post-chirurgiche in pazienti ortopedici. *Boll Chim Farm*. 1985;124 Suppl:S113-115.

Segstro R, Morley-Forster PK, Lu G. Indomethacin as a postoperative analgesic for total hip arthroplasty. *Can J Anaesth.* 1991;38:578-81.

Simone C, Oliani C. Beta-cyclodextrin-piroxicam: efficacy and tolerability in the treatment of pain after bone and joint surgery. *Curr Ther Res.* 1991;47:541-7.

Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology.* 2005;102:822-31.

Slatis P, Janhunen L, Quiding H. Multiple dose evaluation of analgesics, a comparison between two dextropropoxyphene compounds and acetylsalicylic acid in pain following meniscectomy. *Curr Ther Res.* 1980;27:595-600.

Smallman JMB, Powell H, Ewart MC, Morgan M. Ketorolac for postoperative analgesia in elderly patients. *Anaesthesia.* 1992;47:149-52.

Staunstrup H, Ovesen J, Larsen UT, Elbaek K, Larsen U, Kroner K. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:834-41.

Stubhaug A, Grimstad J, Breivik H. Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. *Pain.* 1995;62:111-8.

Tarradell R, Pol O, Farré M, Barrera E, Puig MM. Respiratory and analgesic effects of meperidine and tramadol in patients undergoing orthopedic surgery. *Meth Find Exp Clin Pharmacol.* 1996;18:211-8.

Vathana P, Pakpianpairoj C, Prasarthitha T. Comparison of ketoprofen and morphine for post-operative analgesia in orthopaedic patients. *J Med Assoc Thai.* 1998;81:283-7.

Winnem B, Samstad B, Breivik H. Paracetamol, tiaramide and placebo for pain relief after orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1981;25:209-14.

Wittenberg M, Kinney KW, Black JR. Comparison of ibuprofen and paracetamol-codeine in postoperative foot pain. *J Am Podiatr Med Assoc.* 1984;74:233-7.

Yrjölä H, Silvennoinen T, Vilppula E, Ahlström-Bengs. Intravenous indomethacin for postoperative pain. A double-blind study of ankle surgery. *Acta Orthop Scand.* 1988;59:43-5.

Annex 3



## REFERÈNCIES DELS ASSAIGS CLINICS AMB CEGAMENT DOBLE I QUE DESCRUIEN VARIABLES D'EFICÀCIA ESTANDARDITZADES

Ahdieh H, Ma T, Babul N, Lee D. Efficacy of oxymorphone extended release in postsurgical pain: a randomized clinical trial in knee arthroplasty. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:767-76.

Arvidsson I, Eriksson E. A double blind trial of NSAID versus placebo during rehabilitation. *Orthopedics.* 1987;10:1007-14.

Böstrom AAS, Forbes JA, Adolfsson C, Beaver WT, Bell WE. Evaluation of bromfenac and ibuprofen for pain after orthopedic surgery. *Pharmacotherapy.* 1994;14:305-13.

Bullingham RES, McQuay HJ, Moore RA, Weir L. An oral buprenorphine and paracetamol combination compared with paracetamol alone: a single dose double-blind postoperative study. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12:863-7.

Cooper SA, Fitzmartin R, Slywka J, Buckley BJ, Kaiko R, Goldenheim PD, et al. Analgesic efficacy and safety of two oral controlled-release morphine preparations in orthopedic postoperative pain. *Adv Ther.* 1994;11:213-27.

DeAndrade JR, Maslanka M, Reines HD, Howe D, Rasmussen GL, Cardea J, et al. Ketorolac versus meperidine for pain relief after orthopaedic surgery. *Clin Orthop.* 1996;325:302-12.

Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:279-86.

Drez D, Ritter M, Rosenberg TD. Pain relief after arthroscopy: naproxen sodium compared to propoxyphene napsylate with paracetamol. *South Med J.* 1987;80:440-3.

Evans PJD, McQuay HJ, Rolfe M, O'Sullivan G, Bullingham RES, Moore RA. Zomepirac, placebo and paracetamol/dextropropoxyphene combination compared in orthopaedic postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1998;54:927-33.

Galasko CSB, Courtney P, Jayne M, Coxhead, Russell S. Comparison of the efficacy of naproxen sodium and dihydrocodeine tartrate in the treatment of post-operative pain. *Curr Med Res Opin.* 1988;10:656-62.

Gebuhr PH, Soelberg M, Strauss W. A multiple-dose, double-blind comparison of intramuscularly and orally administered ketorolac tromethamine and ketogan in patients with pain following orthopaedic surgery. *J Int Med Res.* 1994;22:202-17.

Honig WJ, Pelgrom R, Chadha DR. Analgesic effect of isopexac on postmeniscectomy pain: a controlled trial. *J Clin Pharmacol.* 1982;22:82-8.

Honig WJ. Clinical comparison of the analgesic efficacy of suprofen, diflunisal and placebo in the treatment of pain after meniscectomy. *Pharmacology.* 1983;27(Suppl 1):S74-80.

Honig WJ, Van Ochten J. A multiple-dose comparison of ketorolac tromethamine with diflunisal and placebo in postmeniscectomy pain. *J Clin Pharmacol.* 1986;26:700-5.

Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, Van Der Merwe CA, Boon J, De Wet C, et al. Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can J Anaesth.* 1998;45:435-42.

Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest.* 1997;14:474-81.

Johansson S, Josefsson G, Malstam J, Lindstrand A, Stenstroem A. Analgesic efficacy and safety comparison of ketorolac tromethamine and Doleron for the alleviation of orthopaedic post-operative pain. *J Int Med Res.* 1989;17:324-32.

Letenneur J. Evaluation de l'activité antalgique d'un précurseur soluble de l'aspirine en chirurgie orthopédique. *Sem Hôp Paris.* 1984;60:1089-91.

Mansfield m, Firth F, Glynn C, Kinsella J. A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1996;13:492-7.

Maslanka MA, De Andrade JR, Maneatis T, Bynum L, DiGiorgio E. Comparison of oral ketorolac, intramuscular morphine, and placebo for treatment of pain after orthopedic surgery. *South Med J.* 1994;87:506-13.

McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D, Summerfield RJ, Bullingham RES, Moore RA. Ketorolac and paracetamol for orthopedic postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;39:89-93.

McQuay HJ, Carroll D, Frankland T, Harvey M, Moore A. Bromfenac, paracetamol, and placebo in orthopedic postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47:760-6.

de Miguel C, García C, Mella M, Saez F, Luna F, Padilla A, et al. Comparative efficacy of oral ibuprofen-arginine, intramuscular magnesian dipyron and placebo in patients with post operative pain following total hip replacement. *Clin Drug Invest.* 1997;14:276-85.

Reines HD, Adams D, Hawkes T, Reynolds JC, Brown J, Bynum L et al. Evaluation of oral ketorolac, oxycodone plus paracetamol, and placebo for pain relief after orthopedic surgery. *Curr Ther Res.* 1994;55:615-24.

Simone C, Oliani C. Beta-cyclodextrin-piroxicam: efficacy and tolerability in the treatment of pain after bone and joint surgery. *Curr Ther Res.* 1991;47:541-7.

Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology.* 2005;102:822-31.

Smallman JMB, Powell H, Ewart MC, Morgan M. Ketorolac for postoperative analgesia in elderly patients. *Anaesthesia.* 1992;47:149-52.

Staunstrup H, Ovesen J, Larsen UT, Elbaek K, Larsen U, Kroner K. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol.* 1999;39:834-41.

Stubhaug A, Grimstad J, Breivik H. Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. *Pain.* 1995;62:111-8.

Winnem B, Samstad B, Breivik H. Paracetamol, tiaramide and placebo for pain relief after orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1981;25:209-14.

Annex 4

**FULL DE RECOLLIDA DE DADES:  
REVISIÓ DE L'ESPASTICITAT PER MALALTIA  
NEUROLÒGICA NO PROGRESSIVA**

**Autors:**  
**Procedència autors:**  
**Revista:**  
**Any publicació:**  
**Idioma:**  
**Indústria Farmacèutica:**

**Qualitat**

Jadad: Puntuació total=

Aleatorització      Emmascarament      Pèrdues

Chalmers: Puntuació total=

Aleatorització      Emmascarament      Pèrdues

**Disseny**

Encreuat/paral·lel

Unicèntric/multicèntric/NC

Control placebo (si/no)

Control fàrmac (si/no)

Nombre grups de tractament:

Consentiment informat (si/no)

Aprovació CEIC (si/no)

**Pacients**

**Nombre:**

**Edat mitjana:**

**Sexe (% H/D):**

**Patologia de base:**

**Fàrmacs avaluats (dosis, via administració)**

**Durada de l'estudi:**

**Període de rentat:**

**Definició variable principal:** (si/no)

**Variables analitzades:**

**Escala de mesura variables**

Asworth

Estirament muscular

Resistència al moviment passiu

Radi de moviment

Reflexes d'estirament o tendinosos profunds

Escala de Likert

Clonus

Estímuls nocius

Escala de discapacitat per activitats clíniques

Avaluació clínica del metge

Avaluació clínica del pacient

Escala d'esdeveniments adversos

**Pèrdues**

**Resultats- Eficàcia - Estimació dels efectes**

**Resultats - Esdeveniments adversos**

Freqüència

Tipus

Gravetat

Publicacions

# Analgesics for pain after traumatic or orthopaedic surgery: what is the evidence—a systematic review

E. Montané · A. Vallano · C. Aguilera · X. Vidal · JR. Laporte

Received: 5 March 2006 / Accepted: 11 July 2006  
© Springer-Verlag 2006

## Abstract

**Objective** To assess analgesic drugs in the treatment of postoperative pain after traumatic and orthopaedic surgery (TOS).

**Design** A systematic review of randomised clinical trials (RCTs).

**Data sources** Electronic PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, and hand searches.

**Study selection** RCTs of analgesics administered by oral, intramuscular, intravenous, subcutaneous or rectal route, were compared to other analgesics or placebo, in patients under TOS. Study design, characteristics of the study population, analgesic drugs tested, pain intensity and pain relief scores, and adverse effects were assessed.

**Results** Ninety-two RCTs (9,596 patients) met our inclusion criteria. Forty-two (46%) were placebo-controlled, and 50 (54%) were direct comparisons between non-opioid, opioid, and/or combinations of both. Patients' mean age (SD) was 49 years (18). In most trials, gastrointestinal ulcer, liver and renal diseases were exclusion criteria. Only 30 trials (33%) were double-blind and reported standardised outcomes of pain intensity and pain relief; 19 of these were

single-dose, and follow up of analgesic effects lasted no more than 12 h in 23 (77%). Globally, only nine trials (10%) were double blind, described dropouts or withdrawals, performed analysis by intention to treat, and reported the effects magnitude.

**Conclusion** Evidence from RCTs on the treatment of postoperative pain after TOS is inadequate for clinical decision making. Assessment of analgesics in pain after TOS should be based on agreed clinically relevant outcomes, in representative patients, and for longer observation periods. In addition, it should include direct comparisons between candidate drugs or their combinations and between various drug administration schedules.

**Keywords** Analgesics · Orthopaedic surgery · Randomised clinical trials

## Introduction

The most important factor conditioning intensity and duration of postoperative pain is the type of surgery [1]. Postoperative pain after traumatic and orthopaedic surgery (TOS) is severe, increases patients' suffering and the risk of postoperative complications, prolongs hospital stay, and raises hospitalisation costs [2]. Its proper control improves patients' well-being and condition, reduces postoperative complications, and helps in starting rehabilitation [3]. Decisions on analgesia in postoperative pain after TOS should be based on the best available evidence on efficacy and safety. Several meta-analyses and systematic reviews of randomised clinical trials (RCTs) assessing the efficacy of various analgesic drugs in the treatment of postoperative pain have been published [4–12], but none has specifically assessed analgesic drugs in the treatment of pain after TOS.

E. Montané (✉) · A. Vallano · C. Aguilera · X. Vidal · J. Laporte  
Fundació Institut Català de Farmacologia and Servei de Farmacologia Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron,  
Pg Vall d'Hebron, n° 119–129,  
08035 Barcelona, Spain  
e-mail: eme@icf.uab.es

E. Montané · A. Vallano · C. Aguilera · X. Vidal · J. Laporte  
Department of Pharmacology, Therapeutics, and Toxicology,  
Universitat Autònoma de Barcelona,  
08035 Barcelona, Spain



The aim of this systematic review was to assess the evidence from RCTs on analgesic drugs in the management of postoperative pain after TOS, with special emphasis on the external validity, i.e., transferability of the evidence for clinical decision taking and for selecting the most appropriate administration schedules.

## Methods

### Search strategy

Studies were identified using various search strategies in the electronic databases: PubMed, EMBASE, and The Cochrane Library. The search included combinations of the following MeSH terms: “pain, postoperative”, “randomised controlled trials”, “analgesics”, “anti-inflammatory agents, non steroidal” and “orthopaedics”. The most recent search was carried out in June 2006. Additional studies were identified from the reference list of retrieved reports, review articles, other sources [13], and hand searches. Authors of articles and pharmaceutical manufacturers were only contacted when the inclusion criteria were unclear in the published report. Unpublished data were not sought.

### Selection criteria

Language of reports was restricted to English, French, Italian, German, and Spanish. Reports of clinical trials in adult patients were included if they described a parallel group study, the allocation to the various treatment arms was at random, and if participants had undergone TOS. RCTs on opioids, paracetamol, metamizole or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), administered by oral, intramuscular, intravenous, subcutaneous, rectal or transcutaneous route were included. Only full original articles were considered for inclusion; abstracts and letters were excluded. Specifically, reports on the assessment of anaesthetics and other drugs administered by spinal route, and those on patients undergoing disc surgery, were also excluded. All retrieved reports were checked for inclusion criteria, separately by three authors (E.M., A.V., C.A.).

### Validity assessment

All potential relevant reports were independently read by three authors (E.M., A.V., C.A.), and were scored for methodological quality according to the items of the Jadad scale: randomisation, blinding, and reporting of withdrawals and dropouts [14]. In case of disagreement, the reasons were identified and a consensus was reached.

### Data extraction and study characteristics

The following information was extracted by one of us (E.M.) from each report meeting the inclusion criteria. Doubts were resolved by consulting with A.V.

1. Characteristics of the report: journal, language, date of publication, and source (electronic database, reference list, hand search).
2. Characteristics of the study: study design, sample size, and duration of follow-up.
3. Internal validity of studies: based on the items of the Jadad scale described above.
4. Bioethical considerations: written informed consent and approval by an Ethics Committee.
5. Characteristics of patients: age and sex, inclusion and exclusion criteria, surgical risk according to the ASA classification, co-morbidity, and initial postoperative pain intensity.
6. Type of surgery: kind and site, prosthetic replacement, arthroscopy.
7. Pharmacological treatments: drug, dosages, routes, and time of administration, duration of treatment period, number of treatment arms, control with placebo, use of rescue medication, and concomitant medications.
8. Outcomes: pain intensity, pain relief, time and scales measures, use of rescue analgesia, and adverse events.

### Efficacy analyses

To assess efficacy, only double-blind trials with available standardised efficacy outcomes of pain intensity and pain relief were included. These were called better designed trials. Those standardised efficacy measures were PID (pain intensity difference), SPID (summed pain intensity difference), and/or TOTPAR (total pain relief). Single-dose RCTs were assessed separately from those assessing multiple doses.

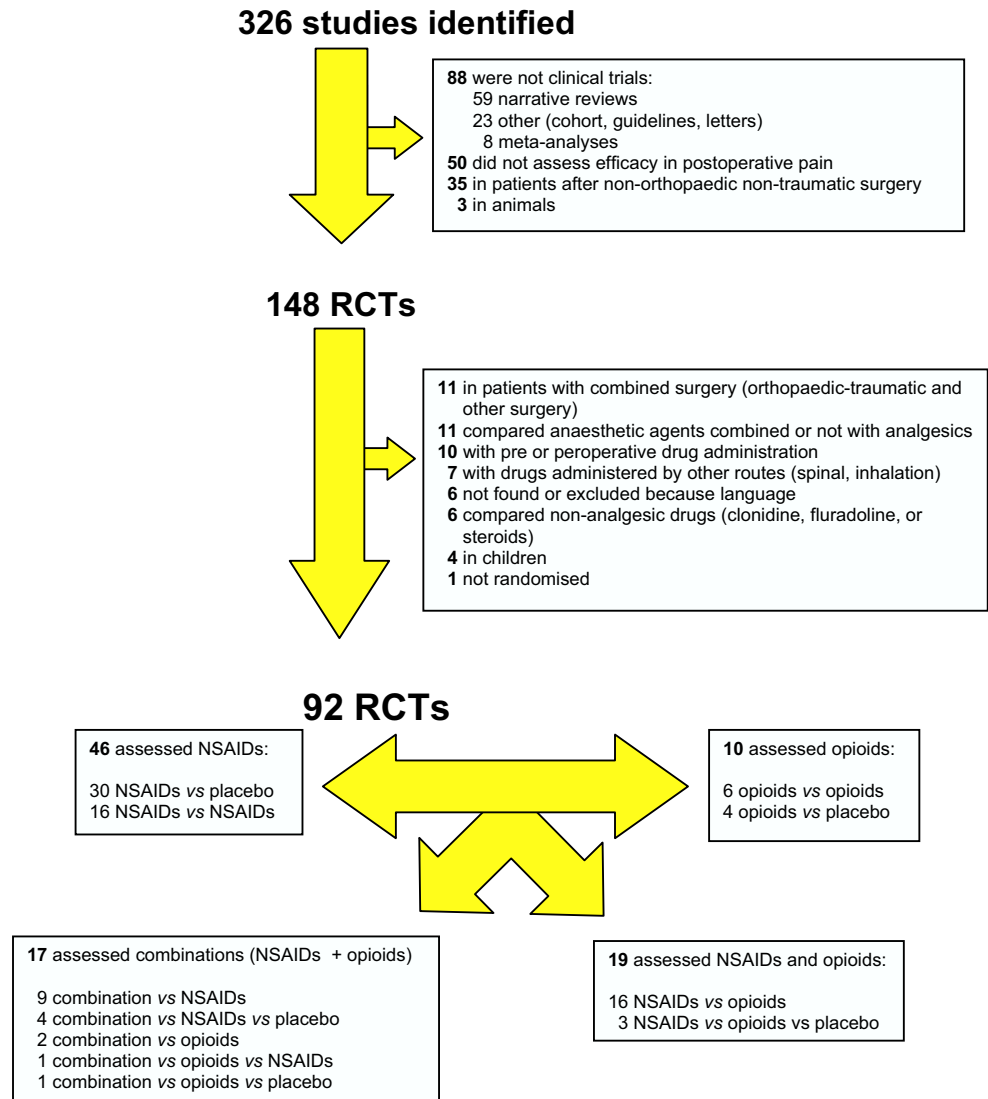
### Statistical analyses

Mean (SD) age and sex ratios were weighted by sample size of each clinical trial. Statistical analyses were carried out using the SPSS version 12.0 software.

## Results

### Trial flow

Three hundred and twenty-six published studies were identified. The reasons and numbers of excluded studies are shown in Fig. 1. Ninety-one publications, (Appendix 1)

**Fig. 1** Selection of randomised clinical trials (RCTs) for the systematic review

reporting ninety-two trials, met our inclusion criteria. Fifty-eight reports (63%) were identified from the electronic databases and 34 (37%) by hand searches. The reports were published in journals of pharmacology and therapeutics (32; 35%), anaesthesia (26; 28%), general medicine (18; 20%), TOS (14; 15%), and other medical areas (2; 2%). Most of the reports were in English (84; 91.3%), six in French, and two in Italian. Fifty-two (56.5%) were published between 1985 and 1995.

#### Internal validity of clinical trials

The Jadad scale quality score was at least of 3 in 77 RCTs (83.7%). Although all reports described the study as a randomised clinical trial, the allocation method was only described in 21 (22.8%). Although most of the studies were double-blind (75; 81.5%), the process of blinding was only

described in 49 reports (53.3%). In 25 trials (27.2%) the rates of dropouts and/or withdrawals were  $\geq 15\%$  and in six reports (6.5%) they were inadequately described.

Reports with higher overall Jadad scores were more likely to contain standardised efficacy outcomes ( $p=0.004$ ).

#### Patients' characteristics

Data on 9,596 patients were reported. Patients' eligibility criteria were mentioned in almost all studies (87, 94.6%). The main inclusion criteria were pain intensity after surgery (57, 61.9%), patients' age (52, 56.5%), and ASA risk (16, 17.4%). Exclusion criteria were mainly a history of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer (51 trials, 55.4%), drug allergy (51, 55.4%), liver (48, 52.2%) or renal (45, 48.9%) diseases, pregnancy or lactation (40, 43.5%), and use of concomitant drugs or analgesics (39, 42.4%). The mean (SD)

number of patients included in each study was 107 (72, ranging from 28 to 418). Informed consent of participants was mentioned in 71 reports (77.2%), approval by the Ethics Committee in 46 (50%), and both in 43 (46.7%).

Patients' mean age (SD) was 49.4 (17.8) years, and 50.2% were males. The ASA risk was described in 16 trials (17.4%). Only two trials included patients with a moderate to high risk (III–IV). General anaesthesia was reported in 27 trials (29.3%). Of 42 RCTs assessing pain after hip or knee surgery (45.6%), patients underwent prosthetic replacements in 21, and arthroscopy in 11. The mean age (SD) of patients operated of hip or knee replacement was 63.8 (11.4) years.

#### Analgesic drugs assessed

Forty-six trials assessed individual NSAIDs or non-opioid analgesics, ten opioids, and 17 combinations of non-opioid analgesics and opioids (Fig. 1). There were 42 (45.7%) placebo-controlled trials and 50 (54.3%) direct comparisons of drugs. Use of rescue medication was described in 19 reports (20.6%). A total of 7,838 patients were allocated to analgesics and 1,758 to placebo.

Salicylic acid and derivatives [19 trials (21%), 838 patients], ketorolac [19 (21%), 884 patients], and paracetamol alone or in combination with minor opioids [19 trials (21%), 1,224 patients] were the most frequently assessed drugs. Ninety-nine different treatment schedules were administered by oral route, 44 by intramuscular route, and 32 by intravenous route.

#### Outcomes

The mean (SD) number of the outcomes assessed in each trial was 4.5 (1.6). The main efficacy outcomes were pain intensity (91 trials, 98.9%), global pain (57, 62%), and pain relief (51, 55.4%). Pain intensity was recorded on categorical scales (71% of trials) and/or on visual analogue scales (VAS) (56%). Pain relief was recorded on categorical scales (55%) and/or on VAS (23%). The mean (SD) duration of the assessment of analgesic efficacy was 6.9 (4) h, and follow up of analgesic effects lasted no more than 24 h in 64 trials (69.6%). Although 88 studies (95.6%) mentioned the most frequent adverse events, and 79 (85.9%) accurately described their kind and rate, their severity was only described in 17 reports (18.5%).

Only 30 trials (32.6%) were double-blind and reported standardised efficacy outcomes [15–44]. Nineteen of these better trials, assessed single dose (Table 1), and nine multiple doses (Table 2). Eighteen of these trials (60%) were placebo controlled and in six (33.3%) the magnitude of the analgesic effect of the active drug was similar to that

of placebo. Fifteen trials (50%) included direct comparisons between active drugs.

Table 2 summarises the 19 better designed single doses trials. The majority (16 trials, 84%) included patients with moderate to severe pain. In 17 trials (89.5%), the observation period lasted between 4 and 8 h. The assessed agents were single non-opiate analgesics in 15 trials (79%), paracetamol alone or in combination with opioids in 9 (47%), and single opioids in 5 (26%). Eleven trials (58%) included a placebo control group. Fourteen reports described direct comparisons between active drugs.

Table 2 summarises the characteristics of the 11 better designed multiple dose trials. There were seven two-arm trials and four with three or more arms. Seven trials (63.6%) were placebo-controlled. Non-opioid analgesics were assessed in nine trials (ketorolac in five), and opioids in eight. The duration of follow-up varied between 1 and 21 days. Although multiple doses were used, in five trials only the standardised efficacy outcomes after the first dose were reported. Seven RCTs made direct comparisons between active drugs.

Only nine of the 92 trials (9.8%) were simultaneously double-blind, reported dropouts, included an analysis by intention to treat, and reported the magnitude of the effect of the study drugs on prespecified standard outcomes [17, 18, 20, 23, 26, 30, 34, 38, 44].

## Discussion

Our results show that evidence from RCTs on the treatment of postoperative pain after TOS is inadequate for clinical decision making. Although the number of RCTs on the analgesic treatment of postoperative pain after TOS and the total number of patients included in these trials were relatively large, the transferability of the data for clinical decision making and for building up therapeutic guidelines was limited, in terms of their internal and external validity.

#### Internal validity

Internal validity of the trials was inadequate. Only 9 of 92 reports of clinical trials described them as double-blind, informed on dropouts or withdrawals, performed an analysis by intention to treat, and reported the magnitude of the effect. Blinding is especially important in the assessment of analgesic drugs [13, 45]. Inadequate or unclear allocation concealment leads to exaggeration of the treatment effects [46–48], and patients excluded after treatment allocation should be included in the analyses to avoid selection bias in favour of analgesic treatment [46, 49].

**Table 1** Double blind trials assessing single doses of analgesic drugs

Reference	Jadad scale	Surgery	N patients Age (mean) % males/female	Treatment arms (drug, dose, and route)	Duration of follow-up	Dropouts and withdrawals n (%)	Pain outcome measures	Efficacy	Adverse events
15	4	Various (not specified)	120 43±17 years 42/58	1) Ibuprofen 400 mg (po) 2) Morphine 5 mg (po) 3) Morphine 10 mg (po)	4 h	9 (7)	-SPID, VASSPID -VASTOTPAR -Global assessment -Need for additional analgesics	SPID, VASSPID, and VASTOTPAR (4 h): no differences  Morphine 5: 20% Morphine 10: 10%	
16	4	Various (not specified)	100 44±3 years 53/47	1) MSC 30 mg (po) 2) MSC 60 mg (po) 3) OSR 60 mg (po)	12 h	13 (13)	-TOTPAR, VASTOTPAR -SPID, VASSPID -Global assessment -TOTPAR	TOTPAR, SPID, VASTOTPAR, and VASSPID (12 h): no differences  MSC 60: 41% OSR: 73% Br 25: 25%	
17	5	Various (not specified)	200 51 years	1) Br 25 mg (po) 2) Br 50 mg (po) 3) Br 100 mg (po) 4) Ibuprofen 200 mg (po) 5) Ibuprofen 400 mg (po)	6 h	85 (42)	-SPID, VASSPID -Global assessment -Time to re-medication -Hours of 50% pain relief	TOTPAR (6 h): <i>p</i> <0.05  Ibuprofen 400>Ibuprofen 200, 10.6 vs 6.8 Br 100>Ibuprofen 200, 12.5 vs 6.8 SPID (6 h): <i>p</i> <0.05 Ibuprofen 400>Ibuprofen 200, 5.1 vs 2.9 Br 100>Br 50, 6.4 vs 4.1 Br 100>Ibuprofen 200, 6.4 vs 2.9 Br 25>Ibuprofen 200, 5.2 vs 2.9 VASSPID (6 h): <i>p</i> <0.05 Ibuprofen 400>Ibuprofen 200, 158 vs 93 Br 100>Br 50, 216 vs 142 Br 100>Ibuprofen 200, 216 vs 93 Br 25>Ibuprofen 200, 169 vs 93 VASSPID (6 h): Calcium carbasalate>PL, 35.6 vs 15.2 Calcium carbasalate: 0% PL: 3% Kc: 18%	
18	5	Various (not specified)	30 Not reported	1) Calcium carbasalate 1 g (po) 2) PL	6 h	10 (33)	-VASSPID		
19	5	Various (not specified)	115 Not reported	1) Kc 10 mg (po)	6 h	41 (36)	-VASTOTPAR	VASTOTPAR and VASSPID (3 and 6 h): no differences	Doleron®: 24%
20	5	Various (specified)	40±14 years 53/47 150	1) Kc 5 mg (po) 2) Doleron® 2 tablets (po)	6 h	0	-VASSPID -Global assessment -TOTPAR, VASTOTPAR -SPID, VASSPID	TOTPAR (6 h): s.s.d  (Kc 10 and Kc 20)>PCT 0.5, (11.3 and 12.9) vs 7.4 Kc 5: 30% Kc 10: 43%	

Table 1 (continued)

Reference	Jadad scale	Surgery	N patients Age (mean) males/females	Treatment arms (drug, dose and route)	Duration of follow-up	Dropouts and Pain outcome withdrawals n (%)	Efficacy	Adverse events	
21	4	Various (specified)	Not reported 49	3) Kc 20 mg (po) 4) PCT 0.5 g (po) 5) PCT 1 g (po)	12 h	27 (55)	-Peak pain relief	Kc 20>Kc 5, 12.9 vs 9.5 SPID (6 h): s.s.d (Kc 10, Kc 20 and PCT 1)>PCT 0.5, (4.4, 5.0 and 4.0) vs 2.4 VASTOTPAR (6 h): s.s.d (Kc 10 and Kc 20)>PCT 0.5, (294 and 345) vs 201 Kc 20>Kc 5, 345 vs 250 VASSPID (6 h): s.s.d (Kc 5, Kc 10, Kc 20 and PCT 1)> PCT 0.5, (120, 136, 141 and 109) vs 64 SPID (12 h): Piroxicam> Tenoxicam, 8.7 vs 7.4, $p<0.05$	Kc 20: 40% PCT 0.5: 50% PCT 1: 57%  No differences
22	5	Various (specified)	34 years 53/47 158 42±3 years 37/63	1) Piroxicam 20 mg (po) 2) Tenoxicam 20 mg (im)  1) Br 5 mg (po) 2) Br 10 mg (po)  3) Br 25 mg (po) 4) PCT 1 g (po) 5) PL	6 h	8 (5)	-TOTPAR, VASTOTPAR  -SPID, VASSPID  -Global assessment -Time to remedication	TOTPAR (6 h): s.s.d  (PCT, Br 10, and Br 25)>PL, (7.9, 9.3, and 11.1) vs 4.1 Br 25>BR 5 (11.1 vs 5.9) SPID (6 h): s.s.d (PCT, Br 5, Br 10, and Br 25)>PL, (3.5, 2.8, 4.4, and 5.1) vs 1.7 Br 25>Br 5 (5.1 vs 2.8) VASTOTPAR (6 h): s.s.d (PCT, Br 10, and Br 25)>PL, (233, 258, and 304) vs 120 Br 25>Br 5, 304 vs 174 VASSPID (6 h): s.s.d Br 25>PL, 147 vs 42 Br 25>Br 5, 147 vs 72 SPID (4 h): Zc 50>PL, (4.3 vs 2.1), $p<0.01$	Br 5: 20%  Br 10: 30%  Br 25: 33% PCT: 20% PL: 20%
23	5	Various (specified)	120 43±3 years 46/54	1) Zc 50 mg (po) 2) Zc 100 mg (po)  3) PCT 325 mg+dxp 32.5 mg (po) 4) PL	4 h	0	-TOTPAR, VASTOTPAR  -SPID, VASSPID  -Global assessment -Peak pain relief and peak PID	TOTPAR (4 h): Zc 50 and PCT+ dxp>PL ((7.9, 7.4) vs 4.7); $p<0.05$ VASSPID (4 h): Zc 50>PL, (118 vs 62), $p<0.01$ VASTOTPAR (4 h): Zc 50>PL, (231 vs 132), $p<0.01$	No differences

24	3	Various (specified)	242	42 years	58/42	6 h	26 (11)	<p>-Duration of analgesia</p> <p>-Patients remedicated</p> <p>-TOTPAR</p> <p>-SPID</p> <p>-Global assessment</p> <p>-Time-to-backup medication</p> <p>-SPID, VASSPID</p>	<p>TOTPAR (3 and 6 h): Kc=PCT+oxycodone, and both &gt; PL</p> <p>3 h: (4.5 and 4.5) vs 2.4, <math>p&lt;0.001</math></p> <p>6 h: (7.6 and 6.3) vs 3.1, <math>p&lt;0.0016</math></p> <p>SPID (3 and 6 h): Kc=PCT+oxycodone, and both &gt; PL</p> <p>3 h: (1.8 and 2.1) vs 0.5, <math>p&lt;0.001</math></p> <p>6 h: (3.1 and 2.6) vs 0.1, <math>p&lt;0.001</math></p> <p>SPID (3 and 6 h): 0%</p>	<p>Kc: 52%</p> <p>PCT+oxycodone: 45%</p> <p>PL: 30%</p> <p>Active drugs vs PL; s.d</p>
25	4	Various (specified)	80	36 years	63/37	6 h	37 (46)	<p>-Global assessment</p> <p>-Patients achieving 50% reduction in pain</p>	<p>PCT&gt;(Tiaramide 100, Tiaramide 200, and PL), <math>p&lt;0.001</math></p> <p>3 h: -2.4 vs (-0.6, -0.4, and -0.7)</p> <p>6 h: -4.3 vs (-1.1, -1.4, and -1.7)</p> <p>VASSPID (3 and 6 h):</p> <p>PCT&gt;(Tiaramide 100, Tiaramide 200, and PL), <math>p&lt;0.001</math></p> <p>3 h: -101 vs (-33, -32, and -30)</p> <p>6 h: -173 vs (-63, -33, and -64)</p> <p>SPID: ProPCT&gt;PCT; <math>p&lt;0.05</math>, and both&gt;PL, <math>p&lt;0.01</math></p>	<p>ProPCT: 2.8%</p> <p>PL: 0.9%</p> <p>Not reported global adverse effects</p>
26	4	Hallux valgus	323	52±14 years	9/91	6 h	9 (2.7)	<p>-Global assessment</p>	<p>3 h: 51 vs -24; and both vs -71</p> <p>6 h: -43 vs -153; and both vs -2,431</p>	<p>ProPCT: 2.8%</p> <p>PL: 0.9%</p>
27	3	Minor hand	120	45±3 years	32/68	6 h	1 (1)	<p>-TOTPAR, VASTOTPAR</p> <p>-SPID, VASSPID</p> <p>-Duration of analgesia</p> <p>-Peak PID and peak pain relief</p> <p>-% of patients remedicated</p> <p>-SPID</p> <p>-Global assessment</p>	<p>TOTPAR, SPID, VASTOTPAR, and VASSPID (6 h): no differences</p>	<p>Not reported global adverse effects</p>
28	4	Knee	120	29 years	82/18	8 h	28 (23)	<p>-Global assessment</p>	<p>SPID (6 h): <math>p&lt;0.05</math></p> <p>(Isoxepac 200 and Indomethacin)&gt; PL, (9.1 and 9.4) vs 5.3</p> <p>(Isoxepac 200 and Indomethacin)&gt; Isoxepac 100, (9.1 and 9.4) vs 6.3</p>	<p>Isoxepac 100: 9.5%</p> <p>Isoxepac 200: 4%</p> <p>Indomethacin: 7.1%</p> <p>PL: 5%</p>
29	3	Knee	52	Not reported		6 h	21 (40)	<p>-VASSPID</p>	<p>VASSPID (1 h): Naproxen&gt;PCT+ ppx, 24 vs 11, <math>p=0.02</math></p> <p>VASSPID (2, 4, and 6 h): no differences</p>	<p>Naproxen: 7%</p> <p>PCT+ppx: 20%</p>

Table 1 (continued)

Reference	Jadad scale	Surgery	N patients Age (mean) % males/females	Treatment arms (drug, dose and route)	Duration of follow-up	Dropouts and Pain outcome withdrawals n (%)	Efficacy	Adverse events
30	4	Knee	Not reported 130 29 years	1) Suprofen 200 mg (po) 2) Suprofen 400 mg (po)	8 h	0	-TOTPAR -SPID, VASSPID	Suprofen: 1.6% Diflunisal: 5.9%
			95/5	3) Diflunisal 750 mg (po) 4) PL			-Global assessment	PL: 6.2%
31	5	Hip replacement	106 62±12 years 45/55	1) Ibuprofen 400 mg (po) 2) Dipyrrone 2 g (IM) 3) PL	5 h	3 (3)	-VASSPID	Ibuprofen: 3%
							-Global assessment -Rescue medication -Peak PID -VASSPID	Dipyrrone: 0% PL: 3%
32	4	Hip replacement	144 61±14 years 70/30	1) Tramadol 50 mg (po) 2) Tramadol 100 mg (po) 3) PCT 1 g+codeine 60 mg (po) 4) PL	6 h	7 (5)	-Global assessment -Time to rescue medication -Rescue medication	Tramadol 50: 54% Tramadol 100: 50% PCT+codeine: 27% PL: 42% Tramadol vs PCT+ codeine: s.s.d

33	4	Hip and knee	176	Not reported Not reported	1) Kc 10 mg (po) 2) Morphine 5 mg (po) 3) Morphine 10 (po) 4) PL	6 h	71 (40)	-TOTPAR	TOTPAR: (Kc, Morphine 5, and Morphine 10)>PL, $p<0.01$ 3 h: (6.7, 7.1, and 7.8) vs 2.7 6 h: (12.6, 12.4, and 14.0) vs 5.0 SPID: (Kc, Morphine 5, and Morphine 10)>PL, $p<0.01$ 3 h: (3.6, 3.6, and 3.9) vs 1.3 6 h: (6.9, 6.7, and 7.2) vs 2.4 VASSPID: (Kc, Morphine 5, and Morphine 10)>PL, $p<0.01$ 3 h: (105, 105, and 114) vs 42 6 h: (197, 193, and 212) vs 77	Kc: 36% Morphine 5: 52% Morphine 10: 34% PL: 20%
----	---	--------------	-----	------------------------------	---	-----	---------	---------	--	---

BR bromfenac; *Bpm* buprenorphine; *Doloron*® dextropropoxyphene, acetylsalicylic acid and phenazone; *Kc* ketorolac; *MSC MS Contin*; *OSR* oramorph SR; *PCT* paracetamol; *PCT+dxp* paracetamol+dextropropoxyphene; *PCT+pxp* paracetamol+propoxyphene; *PL* placebo; *ProPCT* propacetamol; *Zc* zomepirac; *PID* pain intensity difference; *SPID* summed pain intensity difference; *TOTPAR* total pain relief; *s.s.d* statistically significant difference

### External validity

The majority of trials excluded patients with relevant and frequent comorbidities, such as history of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer, or of liver or renal disease. ASA risk was given in only a few studies, and it was low. Participants received no concomitant drugs, and their median age was 49 years. This compares with the situation in usual practice, where patients undergoing TOS often present with co-morbidity, have higher ASA risk, use more concomitant drugs, and are older than 70 years. On the other hand, most of the RCTs only included patients undergoing hip or knee surgery, and trials in other kinds of orthopaedic surgery were scarce, even though these interventions are frequent and clinically relevant. External validity was also limited due to short observation periods (12 h or less in half of the trials), while acute postoperative pain usually needs repeated doses during 2–3 days [50].

Almost half of the trials were placebo-controlled, half assessed analgesic efficacy only after a single dose, and the mean number of patients included in each trial was low. These findings are typical of drug-oriented designs, where type II error does not seem to be worrying. Future clinical trials should have a more pragmatic approach, they should include a higher number of patients, and patients should be more representative of clinical practice with regard to age, morbidity, type of surgery, ASA risk, and use of concomitant drugs.

### Drugs, dosage schedule, and outcomes

NSAIDs, paracetamol, and the combination of the latter with codeine or propoxyphene were the most studied drugs. Half of the studies evaluated a single dose, and in those where multiple doses were given, the outcomes were assessed more than once during the first 24–36 h in only one third. Although single dose studies can be useful in the first explanatory trials with a new drug, they are unhelpful to establish their place in therapeutics. Future trials should possibly compare combinations of multiple doses of analgesics, as well as various stepped-strategies of analgesia for the control of unrelieved pain.

Endpoints and scales or measures to assess pain were heterogeneous, probably because none is completely free of problems [51–53]. However, less than one third of trials used standardised efficacy summary measures. Few trials were well designed. The reports did not provide adequate details on statistical methods. This limits interpretation of the results. In almost half of the placebo-controlled trials the magnitude of the analgesic effect with the active drug was similar to that of placebo. Among the trials where active drugs were compared, no differences between them were seen.



**Table 2** Double blind trials assessing multiple doses of analgesic drugs

Reference	Jadad scale	Surgery	N patients Age (mean) % males/female	Treatment arms (drug, dose, and route)	Duration of follow-up	Dropouts and withdrawals n (%)	Pain outcome measures	Efficacy	Adverse events
34	4	Knee	73 27 years 55/45	1st phase: SD 2nd phase: MD a) Lomoxicam 16 mg/8 h (im) b) Tramadol 100 mg/8 h (im)	1st phase: 8 h 2nd phase: 3 days	5 (7)	-TOTPAR -Global assessment -Time to remedication -Duration after analgesia -Time until onset of analgesia -Time and peak pain relief -VASSPID	TOTPAR (8 h): Lomoxicam>Tramadol (17.1 vs 11.8), $p=0.01$	Lomoxicam: 37% Tramadol: 69% $p=0.012$
35	3	Various (specified)	40 49±3 years 47/53 40 27 years	a) Tramadol (sc PCA) b) Morphine (sc PCA)	3 days	Not reported	-Drug consumed and requested -TOTPAR -Need for additional analgesics	VASSPID (72 h): Tramadol>Morphine (21.9 vs 17.9)	Morphine: 37% Tramadol: 40%
36	3	Knee	40 27 years	a) Piroxicam 20 mg/24 h (po) b) PL	21 days	Not reported	-TOTPAR -Need for additional analgesics	TOTPAR (21 days): no differences	Piroxicam: 5% PL: 2%
37	4	Various (specified)	60/40 72 75±6 years 20/80	1st phase: im a) Kc 30 mg, max 10 mg/3 h, as required b) Papaveretum max 10 mg/3 h, as required 2nd phase: po a) Kc 10 mg/6 h b) PCT 325 mg+dxp 32.5 mg/6 h	1st phase: 48 h 2nd phase: 5 days 1 day	1st phase: 19 (26) 2nd phase: 27 (37) 5 (8)	-Global assessment -TOTPAR-SPID and VASSPID -Global assessment	TOTPAR, SPID, and VASSPID (3 h): no differences	Kc: 14% Papaveretum: 30%
38	3	Knee	60 26±6 years 93/7	a) ProPCT 2 g/6 h (iv) b) PL Both arms: PCA morphine	1 day	5 (8)	-SPID and VASSPID -Global assessment -Morphine consumption -TOTPAR	SPID and VASSPID (24 h): no differences	ProPCT: 3% PL: 10%
39	4	Knee and ankle	100 100	1st phase: im	1st phase: 6 h	1st phase: 46 (46)	-TOTPAR	TOTPAR and SPID: 1,2, and 3 h: no differences every day up to 10 days: no differences	Kc: 24%

40	4	Various (not specified)	88	36±2 years 59/41	2nd phase: po a) Kc 10 mg/4-6 h, as required b) Ketogan® 10 mg/4-6 h, as required 1st phase: SD	2nd phase: 10 days 1st phase: 6 h	2nd phase: 100 (100)	-SPID -Global assessment -Mean number doses of the drug -TOTPAR	TOTPAR and SPID: Kc: 3%	Ketogan®: 52%
41	4	Knee	48±18 years 57/43	2nd phase: MD a) Kc max 10 mg/6 h (po), as required b) Dhc 30 mg/6 h (po), as required c) PL	2nd phase: 3 days	2nd phase: 27 (30)	-SPID -Global assessment -Number of doses of study drug -Peak PID and time to peak PID	6 h: no differences days 1, 2, and 3: no differences	Dhc: 3% PL: 18%	
41	4	Knee	120 32±2 years	a) Kc 5 mg/6 h (po) b) Kc 10 mg/6 h (po)	1st phase: 24 h 2nd phase: 5 days	1st phase: 27 (22) 2nd phase: 6 (5)	-SPID and VASSPID -Global assessment	SPID: (4 and 9 h) (kc 5, kc 10, and diflumisal)>PL, <i>p</i> <0.05 4 h: (1.6, 1.8, and 1.3) vs 0.5 9 h: (3.2, 4.1, and 3.4) vs 1.9 VASSPID: (4 and 9 h) (kc 5, kc 10, and diflumisal)>PL, <i>p</i> <0.001 4 h: (2.3, 2.3, and 1.6) vs -18 9 h: (5.0, 8, and 4.8) vs -8 VASSPID (days 2, 3, 4, and 5): no differences	2nd phase: Kc 5: 17% Kc 10: 11% Diflumisal: 24% PL: 10%	
42	5	Various (specified)	244 45 years 60/40	a) Kc 60 mg, 30 mg/ 2-6 h (im), as required b) Meperidine 100 mg/ 2-6 h (im), as required c) PL	5 days	44 (18)	-TOTPAR		Kc: 86%	
43	4	Knee	126 66±9 years 41/59	1st phase: SD 2nd phase: MD a) Om ER 20 mg/12 h (po)	1st phase: 12 h 2nd phase: 24 h	17 (14)	-SPID -Global assessment -Supplements of morphine -Peak pain relief and time to peak relief	Kc>meperidine, <i>p</i> <0.008, and both>PL, <i>p</i> <0.001 3 h: (6.7 and 6.8) vs 1.4, <i>p</i> <0.01 6 h: (12.2 and 9.7) vs 1.7, <i>p</i> <0.001 SPID (3 and 6 h): <i>p</i> <0.001 Kc>meperidine, <i>p</i> <0.008, and both>PL, <i>p</i> <0.001 3 h: (3.2 and 3.2) vs 0.2 6 h: (5.9 and 4.3) vs -0.1 TOTPAR (4, 6 8, and 12 h): Om>PL 4 h: (5.7 vs 4.3), <i>p</i> =0.01 6 h: (8.5 vs 6.2), <i>p</i> <0.01	Om: 26% PL: 23%	

Table 2 (continued)

Reference	Jadad scale	Surgery	N patients Age (mean) % males/females	Treatment arms (drug, dose and route)	Duration of follow-up	Dropouts and withdrawals n (%)	Pain outcome measures	Efficacy	Adverse events
44	3	Knee and hip	151	b) PL Both arms: PCA Om	24 h	14 (9)	-TOTPAR	8 h: (11.3 vs 8.1), $p<0.01$ 12 h: (19.3 vs 13.7), $p<0.01$ SPID: (12 h) Om>PL (4.7 vs -0.47), $p=0.01$ VASSPID: (12 h) Om>PL (148 vs -26.1), $p<0.005$ TOTPAR (6 h): PCT: 65%	
			60±15 years 51/49	a) PCT 1 g/6 h (iv) b) ProPCT 2 g/6 h (iv) c) PL Both arms: PCA morphine			-SPID -Global assessment -Time to rescue medication -Morphine consumption	(PCT and ProPCT)>PL (6.6 and 7.5) vs 2.2; $p<0.05$ no differences between PCT and ProPCT SPID: (6 h) (PCT and ProPCT)>PL (2.3 and 2.5) vs -0.6; $p<0.05$ no differences between PCT and ProPCT	ProPCT: 66% PL: 62%

*Dhc* dihydrocodeine; *Ketogan*® ketobemidone; *Kc* ketorolac; *Om* oxymorphone; *PCT+dxp* paracetamol+dextropropoxyphene; *PL* placebo; *ProPCT* propacetamol; *ER* extended-release; *MD* multiple doses; *SD* single doses; *PID* pain intensity difference; *SPID* summed pain intensity difference; *TOTPAR* total pain relief; *PCA* patient controlled analgesia

Only for two drugs there were enough data for meta-analysis (ketorolac and paracetamol). However, meta-analyses were not performed because the studies were small (and hence more likely to give larger treatment effects) [54], and because meta-analyses with those drugs compared to placebo have already been performed [10, 12, 55].

Although adverse effects were assessed and reported, the methods for their identification and severity were not described in the majority of the reports. Interestingly, some of the NSAIDs assessed in TOS such as zomepirac [56], bromfenac [57], and ketorolac in several countries [58], were lately withdrawn from the market for safety reasons, mainly in patient subgroups who were not adequately represented in preapproval RCTs (e.g., the elderly).

#### Implications for the clinical practice

The choice of the best analgesic treatment cannot rely only on the existence of published clinical trials, considering that such RCTs often respond more to commercial purposes rather than well-founded clinical peculiarities. Additional criteria such as safety, route of administration and length of action should be taken into account in selecting the alternative with a more favourable benefit/risk ratio for postoperative pain management after TOS.

#### Limitations of the study

Only published trials were retrieved, authors or pharmaceutical companies were not contacted for including unpublished trials, which tend to be smaller, of lower methodological quality, and with less beneficial effects than those which are published [59–61].

In conclusion, evidence from RCTs on the treatment of postoperative pain after TOS is inadequate. Other criteria such as safety, route of administration and length of action should be taken into account in choosing the best treatment options. Analgesics in the treatment of postoperative pain after TOS should be assessed in representative populations, during longer observation periods, with agreed clinically relevant outcomes. In addition, it should include direct comparisons between active drugs.

**Acknowledgement** Financial support for this study was provided by Boehringer Ingelheim, Spain SA.

**Conflict of interest statement** The conception, methods, analysis, and publication of the present study have been independent from the funding source.

**Contributors** E.M. and A.V. designed the protocol, analyzed and interpreted the data, and contributed to writing the paper. E.M. did data collection. C.A. and A.V. scored the quality of the reports. X.V. contributed to data analysis and to writing the paper. J.R.L. contributed to interpreting the data and writing the paper.

## Appendix

### References of RCTs included in the study

Ahdieh H, Ma T, Babul N, Lee D (2004). Efficacy of oxymorphone extended release in postsurgical pain: a randomized clinical trial in knee arthroplasty. *J Clin Pharmacol* 44:767–76.

Arvidsson I, Eriksson E (1987). A double blind trial of NSAID versus during rehabilitation. *Orthopedics* 10:1007–14.

Ashburn MA, Gregar HL, Gillie MH, de Boer AJF, Pace L, Stanley TH (1993). Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 76:377–81.

Baumgartner H, Kuttelwaser M, McCastey D, Winters L (1987). The comparative efficacy of naproxen sodium and pirofen in the treatment of post-operative pain. *J Int Med Res* 15:179–87.

Boeckstyns MEH, Backer M, Petersen EM, Hoj I, Albrechtsen H, Andersen HB. (1992). Piroxicam spares buprenorphine after total joint replacement. Controlled study of pain treatment in 81 patients. *Acta Orthop Scand* 63:658–60.

Bona L, Pollavini S, Monza G (1985). Controlled trial of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs in postoperative pain relief: A 12-hour evaluation. *Clin Ther* 7:474–79.

Böstrom AAS, Forbes JA, Adolfsson C, Beaver WT, Bell WE (1994). Evaluation of bromfenac and ibuprofen for pain after orthopedic surgery. *Pharmacotherapy* 14:305–13.

Brock-Utne JG, Ritchie P, Downing JW (1985). A comparison of nalbuphine and pethidine for postoperative pain relief after orthopaedic surgery. *S Afr Med J* 68:391–93.

Bullingham RES, McQuay HJ, Moore RA, Weir L (1981). An oral buprenorphine and paracetamol combination compared with paracetamol alone: a single dose double-blind postoperative study. *Br J Clin Pharmacol* 12: 863–67.

Cañadell-Carafi J, Moreno-Londoño A, González-Claudevilla B (1991). Ketorolac, a new non opioid analgesic: a single-blind trial versus buprenorphine in pain after orthopaedic surgery. *Curr Med Res Opin* 12:343–49.

Chauvet J, Casanova G, Savornin CI (1986). Etude comparative de la valeur antalgique de l'acétylsalicylate de lysine et de la noramidopyrine injectables après chirurgie orthopédique. *Ann Chir* 40:277–80.

Coli A, Lari S, Di Fiore M, Perin S, Urso R (1992). Il naprossene sodico nel dolore postoperatorio in ortopedia. Confronto tra due differenti dosaggi. *Minerva Anestesiol* 58:441–45.

Cooper SA, Fitzmartin R, Slywka J, Buckley BJ, Kaiko R, Goldenheim PD, et al. (1994). Analgesic efficacy and safety of two oral controlled-release morphine preparations in orthopedic postoperative pain. *Adv Ther* 11:213–27.

- DeAndrade JR, Maslanka M, Reines HD, Howe D, Rasmussen GL, Cardea J, et al. (1996). Ketorolac versus meperidine for pain relief after orthopaedic surgery. *Clin Orthop* 325:302–12.
- Delbos A, Boccard E (1995). The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 10:279–86.
- Docquier J, Gunst P, Hendrickx M, Lemaire R, Gillet P, Martens M, et al. (1987). Comparaison du ketoprofene et de la pentazocine dans le traitement de la douleur post-opératoire en chirurgie orthopédique. *Acta Therapeutica* 13: 469–79.
- Donadoni R, Rolly G, Devulder J, Verdonck R (1988). Double-blind comparison between nalbuphine and pentazocine in the control of postoperative pain after orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 39:251–56.
- Drez D, Ritter M, Rosenberg TD (1987). Pain relief after arthroscopy: naproxen sodium compared to propoxyphene napsylate with paracetamol. *South Med J* 80:440–43.
- Evans PJD, McQuay HJ, Rolfe M, O'Sullivan G, Bullingham RES, Moore RA (1998). Zomepirac, placebo and paracetamol/dextropropoxyphene combination compared in orthopaedic postoperative pain. *Br J Anaesth* 54:927–33.
- Fernández-Sabaté A, Portabella F (1991). Comparative multiple-dose study of ketorolac tromethamine and diflunisal for pain following orthopaedic surgery. *J Int Med Res* 19:210–18.
- Fulkerson JP, Folcik MA (1986). Analgesia following arthroscopic surgery: comparison of diflunisal and paracetamol with codeine. *Arthroscopy* 2:108–10.
- Galasko CSB, Courtney P, Jayne M, Coxhead, Russell S (1988). Comparison of the efficacy of naproxen sodium and dihydrocodeine tartrate in the treatment of post-operative pain. *Curr Med Res Opin* 10:656–62.
- Galasko CSB, Russel S, Lloyd J (1989). Double-blind investigation of the efficacy of multiple oral doses of ketorolac tromethamine compared with dihydrocodeine and placebo. *Curr Ther Res* 45:844–52.
- Gebuhr PH, Soelberg M, Strauss W (1994). A multiple-dose, double-blind comparison of intramuscularly and orally administered ketorolac tromethamine and ketogan in patients with pain following orthopaedic surgery. *J Int Med Res* 22:202–17.
- Gimbel JS, Brugger A, Zhao W, Verburg KM, Geis S (2001). Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone/paracetamol in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin Ther* 23:228–41.
- Goldberg MA, McLaughlin GE, Kieffer DA, Stern L, Hirose H, Akesson W, et al. (1988). Naproxen sodium: comparative efficacy and tolerability of two dosages for pain after joint surgery. *Orthopedics* 11:575–80.
- Gueury D, Alexandre G, Lejeune G (1980). Analgésie post-opératoire en traumatologie, comparaison en double-aveugle de deux anti-inflammatoires après une dose unique. *Ars Medici* 35:640–48.
- Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ (2003). Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 55: 126–33.
- Heidrich G, Slavic-svircev V, Kaiko RF (1985). Efficacy and quality of ibuprofen and paracetamol plus codeine analgesia. *Pain* 22:385–97.
- Honig WJ (1978). The use of triflunisal in port-operative pain: a report of double-blind comparative trials in patients after meniscectomy. *Curr Med Res Opin* 5:536–43.
- Honig WJ, Cremer CWRJ, Manni JG, Buntinx A, Steelman SL, Besselaar GH (1978). A single dose study comparing the analgesic effects of diflunisal, acetylsalicylic acid, and placebo in pain following meniscectomy. *J Int Med Res* 6:172–79.
- Honig WJ, Pelgrom R, Chadha DR (1982). Analgesic effect of isopexac on postmeniscectomy pain: a controlled trial. *J Clin Pharmacol* 22:82–88.
- Honig WJ (1983). Clinical comparison of the analgesic efficacy of suprofen, diflunisal and placebo in the treatment of pain after meniscectomy. *Pharmacology* 27(suppl 1):74–80.
- Honig WJ, Van Ochten J (1986). A multiple-dose comparison of ketorolac tromethamine with diflunisal and placebo in postmeniscectomy pain. *J Clin Pharmacol* 26: 700–05.
- Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, Van Der Merwe CA, Boon J, De Wet C, et al. (1998). Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can J Anaesth* 45:435–42.
- Hubbard R, Naumann TM, Traylor L, Dhadda S (2003). Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. *Br. J. Anaesth* 90: 166–72.
- Indelicato PA (1986). Efficacy of diflunisal versus paracetamol with codeine in controlling mild to moderate pain after arthroscopy. *Clin Ther* 8:164–69.
- Jarde O, Boccard E (1997). Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 14:474–81.
- Jellis JE, Muyangana J (1979). The use of diflunisal in post-operative pain. *Med J Zambia* 13:72–74.
- Johansson S, Josefsson G, Malstam J, Lindstrand A, Stenstroem A (1989). Analgesic efficacy and safety comparison of ketorolac tromethamine and Doleron for the alleviation of orthopaedic post-operative pain. *J Int Med Res* 17:324–32.

- Jokl P, Warman M (1989). A comparison of the efficacy and tolerability of diflunisal and dextropropoxyphene napsylate with paracetamol in the management of mild to moderate pain after arthroscopy of the knee. *Clin Ther* 11:841–45.
- Keïta H, Geachan N, Dahmani S, Couderc E, Armand C, Quazza M, Mantz J Desmots JM (2003). Comparison between patient-controlled analgesia and subcutaneous morphine in elderly patients after total hip replacement. *Br J Anaesth* 90: 63–7.
- Kinsella J, Moffat AC, Patrick JA, Prentice JW, McArdle CS, Kenny GNC (1992). Ketorolac trometamol for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *Br J Anaesth* 69:19–22.
- Kostamovaara PA, Laitinen JO, Nuutinen LS, Koivuranta MK (1996). Intravenous ketoprofen for pain relief after total hip or knee replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 40:697–703.
- Kostamovaara PA, Hendolin H, Kokki H, Nuutinen LS (1998). Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally efficacious for pain relief after total hip replacement surgery. *Br J Anaesth* 81:369–72.
- Kvarnes L (1989). Naproxen sodium versus pentazocine in treating postoperative pain. *Curr Ther Res* 46:259–68.
- Laitinen J, Nuutinen L, Kiiskilä E-L, Freudenthal Y, Ranta P, Karvonen J (1992). Comparison of intravenous diclofenac, indomethacin and oxycodone as post-operative analgesics in patients undergoing knee surgery. *Eur J Anaesthesiol* 9:29–34.
- Laitinen J, Nuutinen L (1992). Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 76:194–98.
- Langlais F, Bourgin T, Maignan JM, Sauvage J, Harrewyn JM (1987). Etude comparative du kétoprofène et de la péthidine dans les douleurs postopératoires sévères. *Ann Fr Anesth Reanim* 6:408–12.
- Lanzetta A, Vizzardì M, Letizia G, Martorana U, Sanfilippo A, Osti L, et al. (1998). Intramuscular tramadol versus ketorolac in patients with orthopedic and traumatic postoperative pain: a comparative multicenter trial. *Curr Ther Res* 59:39–47.
- Letenneur J (1984). Evaluation de l'activité antalgique d'un précurseur soluble de l'aspirine en chirurgie orthopédique. *Sem Hôp Paris* 60:1089–91.
- Lindgren U, Djupsjö H (1985). Diclofenac for pain after hip surgery. *Acta Orthop Scand* 56:28–31.
- Malan TP, Marsh G, Hakki SI, Grossman E, Traylor L, Hubbard R (2003). Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 98: 950–6.
- Mansfield m, Firth F, Glynn C, Kinsella J (1996). A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 13:492–97.
- Martio J, Uuspaa V (1981). Ketoprofen and pethidine in the treatment of post-operative pain following synovectomy. A double-blind trial on rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pract* 35:265.
- Maslanka MA, de Andrade JR, Maneatis T, Bynum L, DiGiorgio E (1994). Comparison of oral ketorolac, intramuscular morphine, and placebo for treatment of pain after orthopedic surgery. *South Med J* 87:506–13.
- Mastronardi P, D'Onofrio M, Scanni E, Pinto M, Frontespezi S, Ceccarelli MG, et al. (1988). Analgesic activity of flupirtine maleate: a controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics. *J Int Med Res* 16:338–48.
- Mauro AL, Shapiro M (1974). A double-blind study to assess the efficacy of oral tilidine hydrochloride (W5759A) among a group of post-operative orthopedic and trauma patients. *Curr Ther Res* 16:725–33.
- McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D, Summerfield RJ, Bullingham RES, Moore RA (1986). Ketorolac and paracetamol for orthopedic postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 39:89–93.
- McQuay HJ, Carroll D, Frankland T, Harvey M, Moore A (1990). Bromfenac, paracetamol, and placebo in orthopedic postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 47: 760–66.
- Metha SD (1986). A randomized double-blind placebo-controlled study of dipyron and aspirin in post-operative orthopaedic patients. *J Int Med Res* 14:63–66.
- de Miguel C, García C, Mella M, Saez F, Luna F, Padilla A, et al. (1997). Comparative efficacy of oral ibuprofen-arginine, intramuscular magnesian dipyron and placebo in patients with post operative pain following total hip replacement. *Clin Drug Invest* 14:276–85.
- Munguía-Fajardo Y, González-García CA, Zamora-López G (1992). Comparative study of intramuscularly administered ketorolac and nalbuphine in patients with pain following orthopedic surgery. *Proc West Pharmacol Soc* 35:195–99.
- Ogilvie-Harris DJ, Bauer M, Corey P (1985). Prostaglandin inhibition and the rate of recovery after arthroscopic meniscectomy. A randomised double-blind prospective study. *J Bone Joint Surg Br* 67-B:567–71.
- Pang W, Mok MS, Ku M- C, Huang M-H (1999). Patient-controlled analgesia with morphine plus lysine acetyl salicylate. *Anesth Analg* 89:995–98.
- Pang W-W, Mok MS, Lin C-H, Yang T-F, Huang M-H (1999). Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine. *Can J Anaesth* 46:1030–35.
- Parke TJ, Millet S, Old S, Goodwin APL, Rice ASC (1995). Ketorolac for early postoperative analgesia. *J Clin Anesth* 7:465–69.

- Pedersen P, Nielsen KD, Jensen PE (1993). The Efficacy of na-naproxen after diagnostic and therapeutic arthroscopy of the knee joint. *Arthroscopy* 9:170–73.
- Peduto VA and The Italian Collaborative Group on Propacetamol, Ballabio M, Stefanini S (1998). Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 42:293–98.
- Popp JE, Sanko WA, Sinha AK, Kaeding CC (1998). A comparison of ketorolac tromethamine/oxycodone versus patient-controlled analgesia with morphine in anterior cruciate ligament reconstruction patients. *Arthroscopy* 14:816–19.
- Rasmussen S, Thomsen S, Madsen SN, Rasmussen JS, Simonsen OH (1993). The clinical effect of naproxen sodium after arthroscopy of the knee: a randomized, double-blind, prospective study. *Arthroscopy* 9:375–80.
- Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri S, Hubbard RC (2002). Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Orthop* 31:336–43.
- Reines HD, Adams D, Hawkes T, Reynolds JC, Brown J, Bynum L, et al. (1994). Evaluation of oral ketorolac, oxycodone plus paracetamol, and placebo for pain relief after orthopedic surgery. *Curr Ther Res* 55:615–24.
- Rossano C, De Luca LF, Firetto V, Fossi F, Vannini S, Testasecca D, et al. (1986). Treatment of postoperative pain with suprofen injected by the intramuscular route. *Arzneimittelforschung* 36:1100–103.
- Ruedy J, O'Boyle M (1971). A comparison of the analgesic effectiveness of glaphenine and standard oral analgesics in postoperative orthopedic patients. *J Clin Pharmacol* 11:378–82.
- Ruedy J, McCullough W (1973). A comparison of the analgesic efficacy of naproxen and propoxyphene in patients with pain after orthopedic surgery. *Scand J Rheumatol suppl.* 2:56–58.
- Satku K, Lai FO, Kumar VP, Pereira BP, Chhatwal V (1994). Single-blind comparative analgesic and safety study of single doses of intramuscularly administered ketorolac tromethamine and pethidine hydrochloride in patients with pain following orthopaedic surgery. *Ann Acad Med Singapore* 23:828–31.
- Savoca G, Libra C, Mollica Q, China B (1985). Confronto tra imidazolo-2-idrossibenzoato e noramidopirina nel trattamento delle flogosi post-chirurgiche in pazienti ortopedici. *Boll Chim Farm* 124:113S–115S.
- Segstro R, Morley-Forster PK, Lu G (1991). Indomethacin as a postoperative analgesic for total hip arthroplasty. *Can J Anaesth* 38:578–81.
- Simone C, Oliani C (1991). Beta-cyclodextrin-piroxicam: efficacy and tolerability in the treatment of pain after bone and joint surgery. *Curr Ther Res* 47:541–47.
- Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C (2005). Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 102: 822–31.
- Slatis P, Janhunen L, Quiding H (1980). Multiple dose evaluation of analgesics, a comparison between two dextro-propoxyphene compounds and acetylsalicylic acid in pain following meniscectomy. *Curr Ther Res* 27:595–600.
- Smallman JMB, Powell H, Ewart MC, Morgan M (1992). Ketorolac for postoperative analgesia in elderly patients. *Anaesthesia* 47:149–52.
- Staustrup H, Ovesen J, Larsen UT, Elbaek K, Larsen U, Kroner K (1999). Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 39:834–41.
- Stubhaug A, Grimstad J, Breivik H (1995). Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. *Pain* 62:111–18.
- Tarradell R, Pol O, Farré M, Barrera E, Puig MM (1996). Respiratory and analgesic effects of meperidine and tramadol in patients undergoing orthopedic surgery. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 18:211–18.
- Vathana P, Pakpianpairaj C, Prasarithra T (1998). Comparison of ketoprofen and morphine for post-operative analgesia in orthopaedic patients. *J Med Assoc Thai* 81: 283–87.
- Winnem B, Samstad B, Breivik H (1981). Paracetamol, tiaramide and placebo for pain relief after orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 25:209–14.
- Wittenberg M, Kinney KW, Black JR (1984). Comparison of ibuprofen and paracetamol-codeine in postoperative foot pain. *J Am Podiatr Med Assoc* 74:233–37.
- Yrjölä H, Silvennoinen T, Vilppula E, Ahlström-Bengs (1988). Intravenous indomethacin for postoperative pain. A double-blind study of ankle surgery. *Acta Orthop Scand* 59:43–45.

## References

- Gibbs JM (1975) Post-operative analgesia. *Drugs* 9:373–380
- Rawal N (1998) Postoperative pain and its management. In: Rawal N (ed) *Management of acute and chronic pain*, London, BMJ Books pp. 51–88
- Kehlet H (1999) Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Am* 79:431–443
- Edwards JE, Oldman AD, Smith LA, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ et al (1999) Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Pain* 81:289–297
- Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore R (2002) Single-dose rofecoxib for acute postoperative pain in adults: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology* 2:4

6. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ, Edwards JE (2000) Single dose oral ibuprofen and diclofenac for postoperative pain. *The Cochrane Library*, Issue 4
7. Li Wan Po A, Zhang WY (1998) Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: a meta-analysis. *Eur J Pharmacol* 53:303–311
8. Collins SL, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ (1998) Single-dose dextropropoxyphene in post-operative pain: a quantitative systematic review. *Eur J Pharmacol* 54:107–112
9. Edwards JE, Oldman AD, Smith LA, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ et al (1999) Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Pain* 81:289–297
10. Smith LA, Edwards JE, Oldman AD, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ et al (2000) Single-dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: systematic review with meta-analysis. *Br J Anaesth* 84:48–58
11. McQuay HJ, Moore RA (1998) Postoperative analgesia and vomiting with special reference to day-case surgery: a systematic review. *J Health Technol Assess* 2:1–236
12. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H (2002) Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 88:199–214
13. McQuay HJ, Moore AR (1998) An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, New York
14. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 17:1–12
15. Mansfield M, Firth F, Glynn C, Kinsella J (1996) A comparison of ibuprofen arginine with morphine sulphate for pain relief after orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 13:492–497
16. Cooper SA, Fitzmartin R, Slywka J, Buckley BJ, Kaiko R, Goldenheim PD et al (1994) Analgesic efficacy and safety of two oral controlled-release morphine preparations in orthopedic postoperative pain. *Adv Ther* 11:213–227
17. Böstrom AAS, Forbes JA, Adolfsson C, Beaver WT, Bell WE (1994) Evaluation of bromfenac and ibuprofen for pain after orthopedic surgery. *Pharmacotherapy* 14:305–313
18. Letenneur J (1984) Evaluation de l'activité antalgique d'un précurseur soluble de l'aspirine en chirurgie orthopédique. *Sem Hop Paris* 60:1089–1091
19. Johansson S, Josefsson G, Malstam J, Lindstrand A, Stenstroem A (1989) Analgesic efficacy and safety comparison of ketorolac tromethamine and Doleron for the alleviation of orthopaedic postoperative pain. *J Int Med Res* 17:324–332
20. McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D, Summerfield RJ, Bullingham RES, Moore RA (1986) Ketorolac and paracetamol for orthopedic postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 39:89–93
21. Simone C, Oliani C (1991) Beta-cyclodextrin-piroxicam: efficacy and tolerability in the treatment of pain after bone and joint surgery. *Curr Ther Res* 47:541–547
22. McQuay HJ, Carroll D, Frankland T, Harvey M, Moore A (1990) Bromfenac, paracetamol, and placebo in orthopedic postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 47:760–766
23. Evans PJD, McQuay HJ, Rolfe M, O'Sullivan G, Bullingham RES, Moore RA (1998) Zomepirac, placebo and paracetamol/dextropropoxyphene combination compared in orthopaedic postoperative pain. *Br J Anaesth* 54:927–933
24. Reines HD, Adams D, Hawkes T, Reynolds JC, Brown J, Bynum L et al (1994) Evaluation of oral ketorolac, oxycodone plus paracetamol, and placebo for pain relief after orthopedic surgery. *Curr Ther Res* 55:615–624
25. Winnem B, Samstad B, Breivik H (1981) Paracetamol, tiaramide and placebo for pain relief after orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 25:209–214
26. Jarde O, Boccard E (1997) Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 14:474–481
27. Bullingham RES, McQuay HJ, Moore RA, Weir L (1981) An oral buprenorphine and paracetamol combination compared with paracetamol alone: a single dose double-blind postoperative study. *Br J Clin Pharmacol* 12:863–867
28. Honig WJ, Pelgrom R, Chadha DR (1982) Analgesic effect of isopexac on postmeniscectomy pain: a controlled trial. *J Clin Pharmacol* 22:82–88
29. Drez D, Ritter M, Rosenberg TD (1987) Pain relief after arthroscopy: naproxen sodium compared to propoxyphene napsylate with paracetamol. *South Med J* 80:440–443
30. Honig WJ (1983) Clinical comparison of the analgesic efficacy of suprofen, diflunisal and placebo in the treatment of pain after meniscectomy. *Pharmacology* 27(suppl 1):74–80
31. de Miguel C, García C, Mella M, Saez F, Luna F, Padilla A et al (1997) Comparative efficacy of oral ibuprofen-arginine, intramuscular magesic dipyron and placebo in patients with post operative pain following total hip replacement. *Clin Drug Invest* 14:276–285
32. Stubhaug A, Grimstad J, Breivik H (1995) Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. *Pain* 62:111–118
33. Maslanka MA, de Andrade JR, Maneatis T, Bynum L, DiGiorgio E (1994) Comparison of oral ketorolac, intramuscular morphine, and placebo for treatment of pain after orthopedic surgery. *South Med J* 87:506–513
34. Staunstrup H, Ovesen J, Larsen UT, Elbaek K, Larsen U, Kroner K (1999) Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 39:834–841
35. Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, Van Der Merwe CA, Boon J, De Wet C et al (1998) Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can J Anaesth* 45:435–442
36. Arvidsson I, Eriksson E (1987) A double blind trial of NSAID versus placebo during rehabilitation. *Orthopedics* 10:1007–1014
37. Smallman JMB, Powell H, Ewart MC, Morgan M (1992) Ketorolac for postoperative analgesia in elderly patients. *Anaesthesia* 47:149–152
38. Delbos A, Boccard E (1995) The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 10:279–286
39. Gebuhr PH, Soelberg M, Strauss W (1994) A multiple-dose, double-blind comparison of intramuscularly and orally administered ketorolac tromethamine and ketogan in patients with pain following orthopaedic surgery. *J Int Med Res* 22:202–217
40. Galasko CSB, Russel S, Lloyd J (1989) Double-blind investigation of the efficacy of multiple oral doses of ketorolac tromethamine compared with dihydrocodeine and placebo. *Curr Ther Res* 45:844–852
41. Honig WJ, Van Ochten J (1986) A multiple-dose comparison of ketorolac tromethamine with diflunisal and placebo in postmeniscectomy pain. *J Clin Pharmacol* 26:700–705
42. De Andrade JR, Maslanka M, Reines HD, Howe D, Rasmussen GL, Cardea J et al (1996) Ketorolac versus meperidine for pain relief after orthopaedic surgery. *Clin Orthop* 325:302–312
43. Ahdieh H, Ma T, Babul N, Lee D (2004) Efficacy of oxymorphone extended release in postsurgical pain: a randomized clinical trial in knee arthroplasty. *J Clin Pharmacol* 44:767–776
44. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C (2005) Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 102:822–831



45. Jadad AR, McQuay HJ (1996) Meta-analyses to evaluate analgesic interventions: a systematic qualitative review of their methodology. *J Clin Epidemiol* 49:235–243
46. Jüni P, Altman DG, Egger M (2001) Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 323:42–46
47. Schultz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG (1995) Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 273:408–412
48. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M et al (1998) Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analysis? *Lancet* 352:609–613
49. Moore A, McQuay H, Gavaghan D (1996) Deriving dichotomous outcome measures from continuous data in randomised controlled trials of analgesics. *Pain* 229–237
50. Beaussier M (1998) Frequency, intensity, development and repercussions of postoperative pain as a function of the type of surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 17:471–493
51. Collins SL, Edwards J, Moore RA, Smith LA, McQuay HJ (2001) Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough? *Pain* 91:189–194
52. Jensen MP, Chen C, Brugger AM (2002) Post surgical pain outcome assessment. *Pain* 99:101–109
53. Barden J, Edwards JE, Mason L, McQuay HJ, Moore RA (2004) Outcomes in acute pain trials: systematic review of what was reported? *Pain* 109:351–356
54. Sterne JAC, Gavaghan D, Egger M (2000) Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol* 53:1119–1129
55. Zhang WY, Li Wan Po A (1996) Analgesic efficacy of paracetamol and its combination with codeine and caffeine in surgical pain - a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 21:261–282
56. Ross-Degnan D, Soumerai SB, Fortess EE, Gurwitz JH (1993) Examining product risk in context. Market withdrawal of zomepirac as a case study. *JAMA* 270:1937–1942
57. Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin MM, Shuren JE, Hass AE, Thompson LJ (1999) The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA* 281: 1728–1734
58. Pharmaceuticals: restrictions in use and availability. WHO 1999. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/EDM\\_QSM\\_2001.3.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/EDM_QSM_2001.3.pdf) (Accessed 10/07/2006)
59. Egger M, Jüni P, Barlett C, Hohenstein F, Sterns J (2003) How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. *Health Technol Assess* 7:1–76
60. Berman NG, Parker RA (2002) Meta-analysis: neither quick nor easy. *BMC Med Res Methodol* 2:10
61. Moher D, Fortin P, Jadad AR, Juni P, Klassen T, Le Lorier J et al (1996) Completeness of reporting of trials published in language other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 347:363–366

# Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases

## A systematic review

E. Montané, MD; A. Vallano, MD; and J.R. Laporte, MD

**Abstract—Objective:** To assess the efficacy of oral drugs in the treatment of spasticity in patients with nonprogressive neurologic disease (NPND). **Methods:** Systematic review of double-blind randomized controlled trials of antispastic oral drugs in the treatment of spasticity in NPND. **Data sources:** Electronic MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, and hand searches. **Results:** Twelve studies (469 patients) were included (6 on stroke, 3 on spinal cord diseases, and 3 on cerebral palsy). Tizanidine was assessed in four trials (276 patients, 142 exposed), dantrolene in four (103, 93), baclofen in three (70, 55), diazepam in two (127, 76), and gabapentin in one (28, all exposed). Most trials were of small size, of short duration, and their methodologic quality was inadequate. Ten trials were controlled with placebo and only two were direct comparisons between drugs. Efficacy outcome variables were heterogeneous. Only four reports described the magnitude of the antispastic effect. The incidence of adverse drug effects (drowsiness, sedation, and muscle weakness) was high. **Conclusion:** Evidence on the efficacy of oral antispastic drugs in NPND is weak and does not include evaluation of patients' quality of life. If any, efficacy is marginal. Adverse drug reactions were common. Better methodologic instruments are needed for the evaluation of antispastic treatment.

NEUROLOGY 2004;63:1357–1363

Spasticity is a complication of cerebrovascular disease, spinal cord injury, head trauma, cerebral palsy, and progressive neurologic disease such as multiple sclerosis (MS) or ALS. It is common and can severely impair normal daily functions such as walking, eating, and dressing and contributes to patient disability.<sup>1</sup>

The therapeutic objective is to reduce the excessive muscle tone in the affected limbs, with the aim of increasing patient's functional capacity and reducing discomfort. Various therapeutic options are available, including physiotherapy, drugs, and surgery.<sup>2</sup> Treatment should be considered when patients' functionality is affected or when pain causes discomfort.

Several drugs with antispastic effect are available with various mechanisms of action.<sup>3</sup> Baclofen, tizanidine, benzodiazepines, gabapentin, clonidine, and cannabinoids are centrally acting drugs. Dantrolene and botulinum toxin type A have peripheral action. Botulinum toxin A has local action and a long lasting effect. It is used to treat focal spasticity or localized spasms.

Several meta-analyses and systematic reviews on

antispastic drugs have been performed, but they have either focused on the treatment of spasticity in a particular condition such as MS<sup>4,5</sup> or on the efficacy of individual antispastic agents.<sup>6-8</sup> However, the efficacy of the various available oral agents in the treatment of spasticity in nonprogressive neurologic diseases has not been evaluated in a systematic review. The aim of our study was to review the efficacy of the various available oral drugs for the treatment of spasticity.

**Methods. Search strategy.** Studies were identified by various search strategies in MEDLINE, PubMed, and Cochrane Library. The search included combinations of the following MeSH terms: baclofen, tizanidine, dantrolene, benzodiazepines, diazepam, clonidine, muscle spasticity, and free text words as gabapentin. The last search was carried out in January 2004. Additional studies were identified from the reference list of retrieved reports. No contacts were made with pharmaceutical manufacturers and authors of articles for unpublished reports or additional information from published reports.

**Selection criteria.** Randomized clinical trials (RCTs) of antispastic drugs in nonprogressive neurologic disease were sought. In order to limit clinical heterogeneity, the review focused on patients with nonprogressive neurologic disease. Language was restricted to English, French, German, and Spanish. Reports of clinical trials were considered if patients' allocation was random-

From Unitat d'Assaigs Clínics i Farmacoepidemiologia (Drs. Montané and Laporte), Fundació Institut Català de Farmacologia (Drs. Montané, Vallano, and Laporte), Servei de Farmacologia Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Drs. Vallano and Laporte), and Universitat Autònoma de Barcelona (Drs. Montané, Vallano, and Laporte), Barcelona, Spain.

Supported by Pfizer Spain. The conception, methods, analysis, and publication of the present study have been independent from the funding source.

Received March 23, 2004. Accepted in final form May 28, 2004.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Eva Montané, Servei de Farmacologia Clínica, Pg Vall d'Hebron, n° 119-129, Hospital Universitari Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; e-mail: eme@icf.uab.es

325 studies identified



219 were not clinical trials  
5 meta-analyses

101 RCTs



38 in patients with multiple sclerosis  
31 with non-oral administration route  
8 did not assess efficacy in spasticity  
6 included less than 10 patients  
4 were not really randomised neither double-blind  
2 language not included

12 RCTs

Placebo controlled RCTs	Direct comparisons RCTs
4 Dantrolene (103 patients)	1 Tizanidine vs Diazepam (105 patients)
2 Baclofen (40 patients)	1 Tizanidine vs Baclofen (30 patients)
2 Tizanidine (141 patients)	
1 Diazepam (22 patients)	
1 Gabapentin (28 patients)	

Figure. Selection of randomized clinical trials (RCTs) for the systematic review.

ized, spasticity was due to nonprogressive neurologic diseases (spinal cord injury, cerebral palsy, and cerebrovascular disease), and the experimental drug was given by oral route. Only full publications were considered. Data from case reports, abstracts, and letters were excluded. Reports were also excluded if the study was not double-blind, when sample size was less than 10 patients, when patients with spasticity had MS, and when the experimental agent was administered by intrathecal or other parenteral routes (mainly baclofen and botulinum toxin A) (figure).

**Data extraction and study characteristics.** The following information was extracted from each report meeting the inclusion criteria:

1. Study characteristics: study design, sample size, duration of the observation period, outcome measures for spasticity, and efficacy and safety outcomes.
2. Methodologic quality: methodologic quality was assessed based on the items of the Jadad scale: randomization, double blinding, and reporting of withdrawals and dropouts.<sup>9</sup> The scoring range is 0 to 5.
3. Patients' characteristics: age, sex, and underlying neurologic disease.
4. Pharmacologic treatments: drug, time of administration, doses and titration, treatment period, number of treatment arms, control with placebo, and washout period.
5. Efficacy outcomes: scales for muscle tone (Ashworth scale),<sup>10</sup> spasticity grade or accompanying symptoms, functional movements, scales assessing activities of daily living, and clinical evaluation by patients, their family, or health staff.
6. Tolerability outcomes: rates and types of adverse events.
7. Dropouts and withdrawals: rates and reasons.

**Statistical analyses.** Descriptive statistical analyses (rates, means, and standard deviations) were carried out using the SPSS version 9.0 software package.

**Results. Trial flow.** A total of 325 articles were identified, of which 101 reported clinical trials. Eighty-nine reports were excluded because they described studies in patients with MS (38), the route of administration was not oral (31), the antispastic effect was not an outcome variable (8), less than 10 patients had been included in the trial (6), language other than those included (2), or they were not randomized or double-blind clinical trials (4), thus leaving 12 reports meeting the inclusion criteria (see the figure).<sup>11-22</sup> The included reports were published between 1972 and 2001.

**Clinical trials included.** A total of 469 patients were included in the 12 selected RCTs. Most of the trials (7, 58.3%) were crossover with a washout period of 7 to 11 days, except one where there was no washout.<sup>11</sup> As shown in table 1, six RCTs (50%, 228 patients) assessed spasticity in patients with cerebrovascular disease or head trauma, three (25%, 174 patients) in patients with spinal cord injury, and three (25%, 67 patients) in children with cerebral palsy. Experimental drugs were tizanidine (four trials, 276 patients, 142 exposed to the drug), dantrolene (four trials, 103 patients, 93 exposed), baclofen (three trials, 70 patients, 55 exposed), diazepam (two trials, 127 patients, 76 exposed), and gabapentin (one trial, 28 patients, all exposed).

Ten RCTs compared an antispastic drug to placebo, and two trials compared tizanidine to other antispastic drugs (diazepam or baclofen). No trials with clonidine were found.

Sample size calculations were not reported in any trial (table 2). The randomization method was described in only one report.<sup>16</sup> The method of blinding was described in eight reports, and the number of dropouts or withdrawals was specified in all of them. The overall Jadad score of the 12 trials was between 3 and 4.

Patients' age and sex varied according to the underlying condition. Patients with cerebral palsy (67) were children (44.3% male), those with spinal cord injury (174) were middle aged (mean of 40 years old) and predominantly men (88%), and those with cerebrovascular lesions or stroke (228 patients) were older (mean of 55 years old) and also predominantly men (64.7%). The mean weighed duration of follow-up was 97.5 days (range, 17 days to 12 months). Treatment duration was between 2 and 6 weeks,

Table 1 Number of patients exposed to antispastic drugs in randomized controlled trials according to underlying condition

Drug	Cerebral palsy	Spinal cord injury	Cerebrovascular disease or head trauma	Total patients exposed
Tizanidine	—	59*	83†	142
Diazepam	—	22*	54*	76
Dantrolene	37‡	—	56‡	93
Baclofen	20*	—	35‡	55
Gabapentin	—	28*	—	28
Placebo	55†	115†	84§	254
Total patients included	67†	174†	228§	

\* In one trial; † in three trials; ‡ in two trials; § in six trials.

**Table 2** Methodologic characteristics of clinical trials

Reference	Methods				Results			
	Predefined outcomes (primary, secondary)	Sample size calculation	Description of the randomization method	Description of the blinding method	Patients' flow chart	Outcomes and estimation	Adverse events	Analysis
11	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	ITT
12	No	No	No	Yes	No	No	Yes	NR
13	No	No	No	Yes*	Yes	Yes	Yes	Per prot
14	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Per prot
15	No	No	No	No	No	No	Yes	Per prot
16	No	No	Yes	Yes*	Yes	Yes	Yes	Per prot
17	No	No	No	No	Yes	No	Yes	Per prot
18	No	No	No	No	Yes	No	Yes	Per prot
19	No	No	No	Yes	No	No	Yes	Per prot
20	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	ITT
21	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	NR
22	No	No	No	Yes*	Yes	Yes	Yes	Per prot
Total yes, %	0	0	8	67	75	50	100	17 ITT

\* Triple blind.

ITT = intention to treat; NR = not reported; Per prot = per protocol.

except in one trial (30 patients) in which treatment was maintained during 30 weeks<sup>18</sup> and another (28 patients) where the treatment period was only 48 hours.<sup>16</sup> The mean treatment period (not including titration phase, tapering period, or washout period) for each drug was 84 days for baclofen, 80 days for tizanidine, 37 days for dantrolene, 25

days for diazepam, and 2 days for gabapentin. Most of the trials included a 2- to 3-week dose titration phase depending on the individual response.

**Results on efficacy.** Details of the studies are included in tables 3 through 6. The efficacy outcomes were heterogeneous. The mean number of efficacy outcome variables

**Table 3** Clinical trials on antispastic drugs in cerebral palsy

Reference	Jadad scale	Design	No. patients; % male/female; mean age, y; range, y	Treatment arms, drug and doses	Duration of follow-up	Dropouts and withdrawals, n (%)	Outcome measures	Efficacy	Adverse events
11	4	Crossover	20 45/55 Not reported 2-16	No washout period Titration phase: 2 wk Treatment period: 2 wk 1) Baclofen (30-60 mg/d depending on the age) 2) Placebo	8 wk	0	Ashworth scale; Walking, scissoring, self-help, physiotherapy, manual dexterity; Overall evaluation	Improvement of Ashworth scale (4 wk): B>P (70% patients vs 10%; $p < 0.001$ ); Overall evaluation: no differences	P: 0% B: 25%
12	4	Crossover	26 31/69 6 Not reported	Washout period: 10 d Treatment period: 2 wk 1) Dantrolene (3-12 mg/kg/d) 2) Placebo	40 d	3 (11.5)	Spasticity Grading Scale (clonus, muscle tone, reflexes, scissoring, spontaneous and passive movement); Clinical evaluation	Improvement in reflexes and scissoring: Dn>P ( $p < 0.05$ ); Clonus, muscle tone, spontaneous and passive movement: no differences; Clinical evaluation: no differences	Dn>P Rates not reported
13	4	Parallel groups	21 57/43 Not reported 4-15	Titration phase: 3 wk Treatment period: 3 wk 1) Dantrolene (4-12 mg/kg/d) 2) Placebo	42 d	8 (38)	Muscle strength; Range of motion; Muscle tone; Reflexes, clonus, spasms; Physiologic measurements; ADL; Adverse events	Improvement muscle tone, muscle strength, range of motion, reflexes, clonus, spasms and ADL: no differences; Physiologic measurements: Dn>P (significant differences)	Dn: 91% P: 33%

B = baclofen; P = placebo; Dn = dantrolene; ADL = activities of daily living.

**Table 4** Clinical trials on antispastic drugs in spinal cord injury

Reference	Jadad scale	Design	No. patients; % male/female; mean age, y; range, y	Treatment arms, drug and doses	Duration of follow-up	Dropouts and withdrawals, n (%)	Outcome measures	Efficacy	Adverse events
14	3	Parallel groups	124 84/16 36 15-69	Titration phase: 3 wk Treatment period: 4 wk Tapering period: 1 wk 1) Tizanidine (12-36 mg/d) 2) Placebo	17 wk	46 (37)	Ashworth scale; Muscle tone (pendulum test); Daily spasms; Muscle strength; ADL (Klein Bell scale); Overall evaluation	Improvement of Ashworth scale: T>P (4.41 vs 0.44; $p < 0.0001$ ); Improvement of pendulum test and spasms daily: T>P (significant differences); Improvement ADL, overall evaluation and muscle strength: no differences	P: 53% T: 81% $p = 0.002$
15	4	Crossover	22 91/9 Not reported	Washout period 3 d Titration phase: 3 d Treatment period: 9 d 1) Diazepam (30 mg/d) 2) Amobarbital (180 mg/d) 3) Placebo	6 wk	0	Global assessment of the treatment	Dz>P and A by 3 observers (significant differences)	Dz: 27% A: 9% P: 14%
16	3	Crossover	28 89/11 42 21-60	Washout period: 11 d Treatment period: 48 h 1) Gabapentin (400 mg/d) 2) Placebo (84% of patients took other antispastic drugs)	17 d	3 (11)	Ashworth scale; Clonus; Likert scale; Muscle stretch reflexes	Improvement of Ashworth scale: G>P (19.5 vs 22; 11% of reduction in the median; $p < 0.044$ ); Improvement in Likert scale: G>P (2 vs 2.5; 20% of reduction in the median; $p < 0.0013$ ); Clonus and muscle stretch reflexes: no differences	0%

ADL = activities of daily living; T = tizanidine; P = placebo; Dz = diazepam; A = amobarbital; G = gabapentin.

was 4.3 per trial (range 1 to 8). The Ashworth scale was used and reported in only six trials (50%, 154 patients in parallel group studies and 85 patients in crossover studies). Other common spasticity outcomes measured and scored were muscle tone, spasms, clonus, stretch reflexes, and muscle strength. In six studies (50%, 126 patients in parallel group studies and 101 in crossover studies) functional movement was assessed (mainly walking capacity). In seven studies (58.3%, 163 patients in parallel group studies and 38 in a crossover study) scales of daily living activities were used. In seven studies (58.3%, 259 patients in parallel group studies and 126 in crossover studies) the

clinical outcome measure was overall evaluation by the patient, a relative, or a health professional (physician, physiotherapist, or nurse). Only in two trials was the analysis by intention to treat (see table 2).

Placebo-controlled RCTs. Ten trials were placebo-controlled, four with dantrolene<sup>12,13,19,22</sup> (98 patients), two with tizanidine<sup>14,21</sup> (141 patients), two with baclofen<sup>11,20</sup> (40 patients), one with diazepam<sup>15</sup> (22 patients), and one with gabapentin<sup>16</sup> (28 patients). Seven (171 patients) were crossover,<sup>11,12,15,16,20-22</sup> and three (163 patients) were of parallel groups.<sup>13,14,19</sup> Only five reports (including 124 patients in parallel group studies and 85 in crossover studies) de-

**Table 5** Clinical trials on antispastic drugs in cerebrovascular disease or head trauma

Reference	Jadad scale	Design	No. patients; % male/female; mean age, y; range, y	Treatment arms, drug and doses	Duration of follow-up	Dropouts and withdrawals, n (%)	Outcome measures	Efficacy	Adverse events
17	3	Parallel groups	105 73/27 52 18-77	Titration phase: 2 wk Treatment period: 6 wk 1) Diazepam (30 mg/d) 2) Tizanidine (24 mg/d)	8 wk	23 (22)	Functional status (walking); Stretch reflex; Contracture angle; Clonus; Muscle strength; Global clinical assessment; Tolerability	Improvement in walking distance: Dz>T ( $p < 0.05$ ); Stretch reflex, contracture angle, clonus, muscle strength and clinical assessment: no differences	T:88% Dz:72%
18	3	Parallel groups	30 80/20 49 22-73	Titration phase: 2 wk Treatment period: 30 wk 1) Baclofen (20-50 mg/d) 2) Tizanidine (8-20 mg/d)	12 mo	5 (17)	Ashworth scale; Clonus; Muscle spasms; Muscle strength; Kurtzke and Pedersen scales; Global assessment; Tolerability	Ashworth and Kurtzke scales, muscle tone, muscle spasms, clonus, muscle strength, global assessment and tolerability: no differences	T:60% B:27%

Dz = diazepam; T = tizanidine; B = baclofen.

**Table 6** Clinical trials on antispastic drugs in stroke

Reference	Jadad scale	Design	No. patients; % male/female; mean age, y; range, y	Treatment arms, drug and doses	Duration of follow-up	Dropouts and withdrawals, n (%)	Outcome measures	Efficacy	Adverse events
19	4	Parallel groups	18 44/56 61 48–78	1st phase: 6 wk 1) Dantrolene 2nd phase: 6 wk 1) Dantrolene (25 mg/8–12 h) 2) Placebo Long-term evaluation: open 1) Dantrolene (50–300 mg/d)	12 wk + long-term	1st phase: 4 (22) 2nd phase: 0	2nd phase: Spasticity Grading Scale (clonus, muscle tone, strength and reflexes); ADL	2nd phase: Improvement of Spasticity Grading Scale: Dn>P	Dn: 64% P: 11%
20	4	Crossover	20 35/65 65 Not reported	Washout period: 1 wk Titration phase: 2 wk Treatment period: 4 wk 1) Baclofen (30 mg/d) 2) Placebo	19 wk	5 (25)	Ashworth scale; Oswestry Scale of Grading; Incapacity Status Scale (ISS); Overall evaluation	Mean total scores on scales (after treatment): Ashworth scale: B>P (2.9 vs 3.7; $p < 0.001$ ) Oswestry scale: B>P (3.8 vs 3.2; $p < 0.014$ ) ISS: no differences Overall evaluation: B>P (significant differences)	P: 15% B: 50%
21	4	Crossover	17 82/18 44 19–67	Washout period: 1 wk Treatment period: 6 wk Tapering period: 1 wk 1) Tizanidine (12–36/d) 2) Placebo	15 wk	2 (12)	Ashworth scale; Penn Spasm Frequency Scale (PSFS); Deep tendon reflex score; International motor scale (IMS); CHART scale; Range of motion	Lower limbs (at week 4): Improvement of Ashworth scale: T>P ( $p < 0.0001$ ); Improvement of PSFS: T>P ( $p = 0.046$ ); Improvement of motor tone: T>P ( $p = 0.006$ ); Improvement of reflex score: no differences Upper limbs (at week 4): Improvement of Ashworth scale: T>P ( $p < 0.0001$ ); Improvement of motor tone: T>P ( $p = 0.007$ ); Improvement of PSFS and reflex score: no differences Improvement of MS and CHART scale: no differences	T>P Rates not reported
22	4	Crossover	38 74/26 61 Not reported	Washout period: 1 wk Titration phase: 2 wk Treatment period: 4 wk 1) Dantrolene (50–200 mg/d) 2) Placebo	14 wk	7 (18)	Muscle tone; Motor function scale (MAS); Isokynetic dynamometric measurements; ADL (Barthel scale); Adverse events	Improvement of muscle tone, MAS, and ADL: no differences; Improvement of isokynetic measurements: Dn>P (significant differences in some measures)	Dn: 64% P: 19%

ADL = activities of daily living; Dn = dantrolene; P = placebo; B = baclofen; T = tizanidine.

scribed the effects on muscle tone by means of the Ashworth scale. In all studies the experimental drug was significantly better than placebo, but the magnitude of the therapeutic effect was only described in four trials, and it was modest (see tables 3 through 6). Only in two of seven trials assessing daily living activities or the overall clinical status (with 20 and 22 patients) was the experimental drug better than placebo.

**Direct comparisons between antispastic drugs.** Two parallel-group RCTs with direct comparisons between two drugs were included, one comparing tizanidine to diazepam<sup>17</sup> and another comparing tizanidine to baclofen.<sup>18</sup> Both were of parallel groups and assessed spasticity in patients with cerebrovascular disease (135 patients). In only one of them was the Ashworth scale used. No signifi-

cant differences in efficacy outcomes between the drugs under comparison were found.

**Adverse effects, dropouts, and withdrawals.** All reports gave information on adverse events in the different treatment arms, and their rates, except two<sup>12,21</sup> (see tables 3 through 6). Adverse effects were generally more frequent in the active treatment groups (range 25 to 91%) than in the placebo groups (range 0 to 53%). Adverse events associated with tizanidine (range 60 to 88% of patients treated) were mainly drowsiness and dry mouth, and less frequently increases in liver enzymes. Dantrolene was associated with a high incidence of adverse events (range 64 to 91%), mainly weakness, drowsiness, and malaise. Diazepam (range 27 to 72% of patients) was associated with drowsiness, fatigue, and muscle weakness. Baclofen (range

of adverse events of 25 to 27% of patients) was associated with sedation, dizziness, and muscle weakness. Neurologic events seemed to be dose-related, and they tended to disappear when doses were reduced.

The mean rate of dropouts and withdrawals was 21.2% (range 11 to 38%), and in two trials no dropouts were reported. Of 106 withdrawals and dropouts, 56 (53%) were due to adverse events. No association was found between treatment duration and the rate of withdrawals due to adverse events.

**Discussion.** Our results indicate that the evidence on the efficacy of orally administered antispastic agents is scarce and weak. Only 12 double-blind RCTs on five drugs were found in a total of 469 patients. Between 28 and 142 patients had been exposed to each of the drugs of interest. There were few patients with each of the underlying conditions of interest. Exposure to the experimental drugs was of the order of a few weeks, a too short period for a lifelong condition. Only two trials (135 patients) were of direct comparisons of two antispastic drugs (tizanidine vs diazepam or vs baclofen), and no significant differences were found. The outcome variables were heterogeneous. A high proportion of studies used several outcome variables and we did not find sample size calculation in any of them, thus increasing the likelihood of type I error. Most trials were small, which implies reduced power and consequently increasing the chance of a type II error. Only two reports described outcome analysis by intention to treat. In most of the trials, withdrawals and dropouts were not included in the efficacy analyses. The general methodologic quality was poor, which impedes performing a meta-analysis and reaching a firm conclusion<sup>23</sup> regarding the clinical management of spasticity.

The magnitude of the therapeutic effect was described in only four trials and it was modest. In clinical trials on the management of spasticity, an improvement has been considered clinically significant when muscle tone score (measured by the Ashworth scale) decreases at least by 25%.<sup>6</sup> This effect magnitude was only described in two trials comparing tizanidine to placebo, where muscle tone reductions of 34% and between 20 and 26% were seen.<sup>14,21</sup> In addition, the outcome measures used in each trial were heterogeneous. Poor efficacy of antispastic drugs on muscle tone is not surprising, because most antispastic drugs reduce reflex activity.<sup>24</sup> In contrast, recent pathophysiologic evidence has suggested that exaggerated reflexes contribute little to spastic muscle hypertonia.<sup>25</sup> This adds difficulty to the interpretation of the whole data. On the other hand, in the majority of the mobile patients, impairment of functional movements is clinically more relevant than impairment of muscle tone. Functional movements were only assessed in half of the trials. Daily living activities and the overall patients' status were also rarely assessed, which contrasts with the therapeutic objective in routine clinical practice.

All agents were associated with varying rates and incidences of muscle weakness, sedation, and drowsiness. We could not confirm that the incidence of debilitating muscle weakness was lower with tizanidine than with other drugs, as has been reported.<sup>6,26</sup>

We limited our review to oral treatment because this should be the preferred therapy for ambulatory patients. Spasticity is usually a long-term or even lifelong condition, in need of good quality evidence-based alternative treatments. These treatments should be easy to take, their effects should be easily familiar to patients in order to facilitate self dose-adjustment, they should be well tolerated and safe on the long term, and they should not interfere with other symptoms and treatments.<sup>27</sup> In order to reduce clinical heterogeneity, we also limited our study to spasticity in nonprogressive diseases. Although a comprehensive search of the literature was performed, publication bias cannot be completely excluded. However, we believe that our main findings would not be materially different had hypothetically unpublished small trials been included in the study: first, because unpublished or difficult to locate RCTs tend to be of low methodologic quality and have negative results,<sup>28</sup> and second, because actually published reports depict an already gloomy panorama on the treatment of chronic spasticity by oral route.

Our results are similar to those of other systematic reviews on the management of progressive and nonprogressive spasticity,<sup>4,5,29</sup> and on the effect of individual antispastic drugs,<sup>6-8,30</sup> in that no recommendation can be made to guide prescribing due to low methodologic quality, small sample sizes, short duration of treatment and follow-up, and the scarce patient functioning outcomes assessed. Our review focused on drugs that are marketed in the United States and in the majority of European Union countries.<sup>31</sup> Baclofen was the first antispastic agent marketed and remains the most commonly used antispastic agent in several countries.<sup>27</sup> On the other hand, the results of a recent review of the use of cannabinoids in MS have been equivocal,<sup>32</sup> partly because the clinical relevance of the outcomes assessed in trials has been questioned.

As with any symptomatic therapy, the management of spasticity should be individualized and adjusted to the activities of daily living of the patient.<sup>33</sup> Antispastic drugs should be used with caution in the mobile spastic patient, because the decrease in muscle tone may seriously impair movement performance.<sup>25</sup> Only when the patient is totally dependent because of severe spasticity may it be advisable to improve spasticity even at the cost of undesirable weakness or drowsiness.

Therefore, there is a clear need for well-designed large RCTs in patients with spasticity associated with nonprogressive neurologic diseases. The outcomes should not only focus on spasticity, but also on other frequently associated symptoms, functional movements, and general quality of life. Scales measuring spasticity in relation to the patient's general

quality of life should be developed, agreed, and validated. This would enable a better appraisal of the relative efficacy of potential antispastic treatments. The assessed interventions should be flexible enough to enable patients' involvement in adjusting dosage regimens. A clinically based and patient-oriented approach should be developed, and consensus should be sought between patients' organizations, medical specialists, physiotherapists, nurses, and regulatory authorities on the methods of therapeutic research in this area. Baclofen, tizanidine, diazepam, and dantrolene have different modes of action; efficacy, if any, is marginal; and they are associated with frequent side effects that can limit their usefulness. These results are not surprising in view of our present knowledge about pathophysiologic mechanisms underlying spasticity.

The evidence on the efficacy of oral antispastic treatment of nonprogressive neurologic diseases is poor. Further methodologic development and research are needed in order to improve the management of patients with spasticity.

### Acknowledgment

The authors thank Xavier Montalbán, MD, for his comments.

### References

1. Young RR. Spasticity: a review. *Neurology* 1994;44(suppl 9):12–20.
2. The management of spasticity. *Drug Ther Bull* 2000;38:6.
3. Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. *Drugs* 2000;59:487–495.
4. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
5. Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler* 2002;8:319–329.
6. Groves L, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: a meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. *Adv Ther* 1998;15:241–251.
7. Wallace JD. Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine. *Neurology* 1994;44(suppl 9):60–69.
8. Lataste X, Emre M, Davis C, Groves L. Comparative profile of tizanidine in the management of spasticity. *Neurology* 1994;44(suppl 9):53–59.
9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1–12.
10. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964;192:540–542.
11. Milla PJ, Jackson ADM. A controlled trial of baclofen in children with cerebral palsy. *J Int Med Res* 1977;5:398–404.
12. Haslam RHA, Walcher JR, Lietman PS, Kallman CH, Mellits ED. Dantrolene sodium in children with spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1974;55:384–388.
13. Joynnt RL, Leonard JA. Dantrolene sodium suspension in treatment of spastic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:755–767.
14. Nance PW, Bugaresti J, Shellenberger K, Sheremata W, Martinez-Arizala A, and the North American Tizanidine Study Group. Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Neurology* 1994;44(suppl 9):44–52.
15. Corbett M, Frankel HL, Michaelis L. A double blind, cross-over trial of Valium in the treatment of spasticity. *Paraplegia* 1972;10:19–22.
16. Gruenthal M, Mueller M, Olson WL, Priebe MM, Sherwood AM, Olson WH. Gabapentin for the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997;35:686–689.
17. Bes A, Eyssette M, Pierrot-Deseilligny E, Rohmer F, Warter JM. A multi-centre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent, in spasticity associated with hemiplegia. *Curr Med Res Opin* 1988;10:709–718.
18. Medici M, Pebet M, Ciblis D. A double-blind, long-term study of tizanidine ("Sirdalud") in spasticity due to cerebrovascular lesions. *Curr Med Res Opin* 1989;11:398–407.
19. Ketel WB, Kolb ME. Long-term treatment with dantrolene sodium of stroke patients with spasticity limiting the return of function. *Curr Med Res Opin* 1984;9:161–169.
20. Medaer R, Hellebuyck H, Van Den Brande E, et al. Treatment of spasticity due to stroke. A double-blind, cross-over trial comparing baclofen with placebo. *Acta Therapeutica* 1991;17:323–331.
21. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1155–1163.
22. Katrak PH, Cole AMD, Poulos CJ, McCauley JCK. Objective assessment of spasticity, strength, and function with early exhibition of dantrolene sodium after cerebrovascular accident: a randomised double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:4–9.
23. Petticrew M. Why certain systematic reviews reach uncertain conclusions. *BMJ* 2003;326:756–758.
24. Abbruzzese G. The medical management of spasticity. *Eur J Neurol* 2002;9(suppl 1):30–34.
25. Dietz V. Spastic movement disorder: what is the impact of research on clinical practice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:820–821. Letter.
26. Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs* 1997;53:435–452.
27. Rode G, Maupas E, Luaute J, Courtois-Jacquin S, Boisson D. Traitements médicamenteux de la spasticité. *Neurochirurgie* 2003;49:247–255.
28. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H Jr. Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials* 1987;8:343–353.
29. Taricco M, Adone R, Pagliacci C, Telaro E. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
30. Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000.
31. Sweetman SC. *Martindale: the complete drugs reference*, 33rd ed. London: Pharmaceutical Press, 2002;1322–1330.
32. Killestein J, Uitdehaag BMJ, Polman CH. Cannabinoids in multiple sclerosis: do they have a therapeutic role? *Drugs* 2004;64:1–11.
33. Ward AB. A summary of spasticity management—a treatment algorithm. *Eur J Neurol* 2002;9(suppl 1):48–52.



### Migraine and other headaches: Associations with Rose angina and coronary heart disease

**To the Editor:** Rose et al.<sup>1</sup> present an intriguing article. It would have been helpful if a definition of "Rose angina" would have been provided. I erroneously assumed that Rose angina was synonymous with vasospastic angina given the association of vasospastic phenomenon with migraine. A Medline search of the phrase "Rose angina" produced 321 citations, while a search of the word angina alone produced more than 4,500 citations. A term that is used only 0.7% of the time by specialists who are non-neurologists deserves a definition in a neurology journal.

Abraham R. Totah, MD, *Clearwater, FL*

**Reply from the Authors:** The London School of Hygiene Chest Pain Questionnaire (Rose Angina Questionnaire)<sup>2</sup> is widely used in epidemiologic studies as a standardized research tool to screen for exertional angina. It is not a diagnostic test. It consists of a series of questions about chest pain with Rose angina being defined based on a participant's responses to questions about the location of pain as well as its onset/cessation in response to physical activity (e.g. walking up a hill). In the literature, Rose angina is associated with coronary heart disease<sup>3,4</sup> although some studies

suggest that it has higher specificity in men than women.<sup>3,5,6</sup> The Rose angina questionnaire does not measure vasospastic angina.

Kathryn Rose, PhD, *Chapel Hill, NC*

Copyright © 2005 by AAN Enterprises, Inc.

#### References

- Rose KM, Carson AP, Sanford CP, et al. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology* 2004;63:2233–2239.
- Rose GA. Chest pain questionnaire. *Milbank Memorial Fund Q.* 1965; 43:32–39.
- Sorlie PD, Cooper L, Schreiner PJ, Rosamond W, Szklo M. Repeatability and validity of the Rose questionnaire for angina pectoris in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Clin Epidemiol* 1996;49: 719–725.
- LaCroix AZ, Guralnik JM, Curb JD, Wallace RB, Ostfeld AM, Hennekens CH. Chest pain and coronary heart disease mortality among older men and women in three communities. *Circulation* 1990;81:437–446.
- Bass EB, Follansbee WP, Orchard TJ. Comparison of a supplemented Rose questionnaire to exercise thallium testing in men and women. *J Clin Epidemiol* 1989;42:385–393.
- Garber CE, Carleton RA, Heller GV. Comparison of "Rose questionnaire angina" to exercise thallium scintigraphy: different findings in males and females. *J Clin Epidemiol* 1992;45:715–720.

### Association of genetic loci: Replication or not, that is the question

**To the Editor:** We agree with Ott<sup>1</sup> that associations need substantiating replications to avoid exploring false positives. We welcome, noting their careful nature and interpretations, partial and exact replication attempts<sup>2,3</sup> of our initial findings.

We did not, as stated,<sup>1</sup> study five *ABCB1* SNPs, reporting association for only one. We studied only C3435T.

For the near future, with relatively small sample sizes, association studies can and should be guided by biology. The association we reported was modest, as we have emphasized.<sup>4</sup> It would carry no weight with us if it were one arbitrary polymorphism of  $>10^7$  in the genome. But, fundamentally, C3435T was not an arbitrary choice.

P-glycoprotein, the product of *ABCB1*, contributes to the blood-brain barrier. It is overexpressed locally in epileptogenic brain tissue in refractory epilepsy. Numerous studies show P-glycoprotein transports some antiepileptic drugs (AEDs). Local AED concentration reduction in epileptogenic tissue by P-glycoprotein and related transporters remains a key contender as a mechanism engendering nonspecific resistance to unrelated AEDs in refractory epilepsy across syndromes: currently, there is no other broad hypothesis.

Finally, many studies show C3435T is associated with altered P-glycoprotein activity. All this nongenetic information was available before we undertook our association study.

Therefore, it was important to determine if C3435T played a role in drug-resistant epilepsy. We tested the single hypothesis that C3435T is associated, and found a significant association. We do not claim that this confirms a role. However, we maintain it adds to the case that C3435T should receive systematic attention, both genetic and functional, as a possible factor in drug-resistant epilepsy. The biological data establish a much higher a priori belief in a role for C3535T than for an arbitrary polymorphism; combining previous knowledge with the association data establishes a much stronger biological case than modest association

alone. We found it appropriate to further test C3534T.<sup>4</sup> To identify causal variant(s) that might strengthen the evidence for a real effect, we exhaustively resequenced around C3435T, finding new putative causal variants,<sup>4</sup> now being assessed for function and association.

We agree insufficiently stringent criteria for declaring significance often explain non-replication,<sup>3,5</sup> but a significance level of  $p < 5 \times 10^{-5}$  "may not be needed in situations when the prior probability of association may be much higher than average."<sup>5</sup> Overall, we agree that the case for C3435T is unresolved. But we believe persuasive biological plausibility and modest, variable association, constitute sufficiently strong evidence to warrant continued serious attention.

Sanjay Sisodiya, PhD, Nicole Soranzo PhD, Nicholas W. Wood, PhD, FRCP, David B. Goldstein, PhD, *London, UK*

**Note:** The author had the opportunity to respond to this correspondence but declined.

Copyright © 2005 by AAN Enterprises, Inc.

#### References

- Ott J. Association of genetic loci: replication or not, that is the question. *Neurology* 2004;63:955–958.
- Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E, et al. Association of an *ABCB1* gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004;63:1087–1089.
- Tan NC, Heron SE, Scheffer IE, et al. Failure to confirm association of a polymorphism in *ABCB1* with multidrug-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;63:1090–1092.
- Soranzo N, Cavalleri G, Wood NW, Weale ME, Sisodiya SM, Goldstein DB. Identifying candidate causal variants responsible for altered activity of the *ABCB1* multi-drug resistance gene product. *Genome Research* 2004;14:1333–1344.
- Colhoun HM, McKeigue PM, Davey Smith G. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet* 2003;361:865–872.

### Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: A systematic review

**To the Editor:** Secondary conflict of interest embarrasses the valuable review of antispastic drugs by Montané et al.<sup>1</sup> Their reference for treatment rationale is the non-peer reviewed drug

house pamphlet, "Role of tizanidine in the treatment of spasticity."<sup>2</sup> They state, "[Spasticity] can severely impair normal daily functions such as walking, eating, and dressing, and contributes to patient disability. The therapeutic objective is to reduce the excessive muscle tone in the affected limbs, with the aim of increasing patient's functional capacity and reducing discomfort . . . Treatment should be

considered when patient's functionality is affected or when pain causes discomfort." Spasticity is branded with all of the symptomatic disabilities of the upper motor neuron syndrome.

Vocabulary is the central issue of controversy. Descriptive words most often used by afflicted patients are weak, clumsy, awkward, numb, stiff, off-balance, tired, and paralyzed. The professional lingo is more complicated. Gowers' coherent concept of upper motor segment includes the cerebrospinal structures that control the lower segment, the anterior horn cells, which Sherrington later labeled the final common path.<sup>3</sup> The upper motor neuron syndrome then came to mean impairment of those activities that Jackson specified as the most voluntary and least automatic movements. Negative symptoms due to disconnection from forebrain neurons comprise impairment of purposeful fine coordinated and maximal controlled force behaviors. Positive symptoms are the stereotyped hyperactive reflexes organized at the disjointed spinal and brain stem levels, especially the stretch reflexes.<sup>4</sup>

For a century, careless use of the terms spastic and spasticity in the professional literature provided only inconsistent confusion.<sup>5</sup> In 1980, with consensus support at an international meeting, James Lance drafted an invaluable working definition of spasticity: "Spasticity is a motor disorder characterized by a velocity-dependent increase in tonic stretch reflexes (muscle tone) with exaggerated tendon jerks, resulting from hyperexcitability of the stretch reflex, as one component of the upper motor neuron syndrome."<sup>6</sup> Spasticity is a pathologic result, not a cause. By analogy, the pathologic precordial murmur doesn't cause the leaky valve or congestive heart failure.

Among only 12 of 325 articles that were deemed worthy of review, Montané et al. emphasize the lack of efficacy in real-life useful movement performance. No evidence yet relates any attributes of spasticity like the Ashworth scale, clonus, tendon reflexes, and muscle tone to impaired or improved functional autonomy. If these outcome measures are deleted from the reviewers' tables, still leaving flexor spasms and "adverse events," practical therapeutic prowess for most spastic patients nears nil.

William M. Landau, MD, *St. Louis, MO*

**Reply from the Authors:** In our review,<sup>1</sup> we concluded that the efficacy of oral antispastic treatment of nonprogressive neurologic diseases is poor or even nil. As Dr. Landau points out, spasticity is not the cause of the disease, but the result. However, as mentioned in the discussion, an effective antispastic treatment would be worth it when the activities of daily living are severely impaired.

We also pointed out that the outcome measures used in clinical trials were heterogeneous and focused almost exclusively in spasticity, with little interest in the assessment of function and quality of life. Regarding potential conflict of interest, the conception, methods, analysis, and publication of our study were independent from the funding source.

Eva Montané, MD, Antoni Vallano, MD, Joan-Ramon Laporte, MD, *Barcelona, Spain*

Copyright © 2005 by AAN Enterprises, Inc.

## References

1. Montané E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology* 2004;63:1357-1363.
2. Landau WM. Clinical Neuromyology XIV: there you go again: the steadfast fad of fixing spasticity. *Neurology* 1995;45:2295-2296.
3. Phillips CG, Landau WM. Clinical Neuromyology VIII: upper and lower motor neuron: the little old synecdoche that works. *Neurology* 1990;40:884-886.
4. Landau WM. Muscle tone: hypertonus, spasticity, rigidity. *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscienc.* 2001;3rd Ed.:1-5.
5. Landau WM. Spasticity: the fable of a neurological demon and the emperor's new therapy. *Arch Neurol* 1974;31:217-219.
6. Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldmann RG, Young RR, Koella WP, eds. *Spasticity: disordered motor control.* Chicago: Year Book Medical Publishers, 1980:485-495.

## A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy

**To the Editor:** We read with great interest the article by Gustafson et al.<sup>1</sup> on the relation between body mass index (BMI) and cerebral atrophy. There is an increasing interest regarding the role of vascular risk factors in the etiology of Alzheimer disease (AD) and the observation presented by the authors will possibly add another "weighty" underlying mechanism by which vascular risk factors may ultimately lead to AD.

It is still unclear whether representing a compound score for a cardiovascular risk profile is independently related to cerebral, and especially temporal, atrophy. It is possible that the relation is confounded by vascular cerebral lesions, including cerebral white matter lesions (WML) that are established risk factors for dementia.<sup>2</sup>

WML can act as a classical confounder since their presence is related both to the determinant the authors have investigated.<sup>3</sup> It is also related to cortical atrophy and used as an outcome measure by the authors. Their finding of a relation between BMI and temporal atrophy is interesting since recent studies show a relation between the degree of WML and the degree of atrophy of the medial temporal lobe.<sup>4,5</sup>

This could suggest that WML underlie the association between BMI and temporal atrophy. To qualify for a variable (before qualifying as a confounder), the variable should intermediate between body mass index and cortical atrophy. However, there is evidence that cortical neurons are damaged or lost via transneuronal degeneration, secondary to subcortical WML.<sup>6</sup> This suggests that WML could function as an intermediate between BMI and cortical atrophy.

This may be clarified by rating the WML and subsequently making the appropriate adjustments in the analysis. Another possibility for making these adjustments would be investigating the relation between BMI and cortical atrophy stratified on the absence or presence of WNL.

Frank-Erik de Leeuw, MD, PhD, Wiesje M. van der Flier, PhD, Philip Scheltens, MD, PhD, *Nijmegen, The Netherlands*

**Reply from the Authors:** The comments by Drs. de Leeuw et al. on our article<sup>1</sup> are insightful and point to one mechanism whereby a high BMI may be related to temporal atrophy—via WML. We did evaluate the relationship between BMI and WML using the CT data collected in this sample of women, and there was no relationship. Thus, WML were not included in multivariate analyses on the relationship between BMI and temporal atrophy.

However, based on the suggestion of de Leeuw et al., the analyses were run again after stratification for the presence or absence of WML and with age adjustment, the major confounder in our analysis. Interestingly, we found that the relationship between a higher mean BMI and temporal atrophy was only observed among women without WML.

Among 204 women without WML, the mean BMI in 95 women with, and 109 women without temporal lobe atrophy was 24.9 ± 4.0 vs 23.6 ± 3.5 kg/m<sup>2</sup> in 1968 (age-adjusted  $p = 0.031$ ), 25.2 ± 3.8 vs 23.8 ± 3.6 kg/m<sup>2</sup> in 1974 (age-adjusted  $p = 0.029$ ), 26.0 ± 4.1 vs 24.1 ± 3.7 kg/m<sup>2</sup> in 1980 (age-adjusted  $p = 0.004$ ), and 27.2 ± 5.0 vs 25.5 ± 3.9 kg/m<sup>2</sup> in 1992 (age-adjusted  $p = 0.005$ ), respectively.

In addition, multivariate logistic regression models predicting temporal atrophy showed no interaction between BMI and the presence of WML at any examination. Therefore, our data do not support the premise that WML are intermediate between a high BMI and atrophy of temporal lobe.

There are many reasons for discrepant findings in two samples of Swedish women—one showing a relationship between BMI and WML,<sup>3</sup> and the aforementioned showing a relationship between BMI and temporal atrophy.<sup>1</sup> Firstly, most studies show that the relationship between vascular risk factors and dementia vary over the adult lifespan, as they do for other chronic diseases, such as cardiovascular disease. That a high BMI is related to WML in late life, as we showed in a cross-sectional sample of 85-year-old women, but not in a sample of women during midlife who were age 46 to 60 at baseline, may be due to a variety of factors including the presence of other pathologies in the brain or that the 85-year-old women were a group of surviving "elite" with high

levels of overweight and obesity and therefore having a different picture of dementia-related susceptibility.

Second, whether WMLs are an intermediate in the pathway between a high BMI and cerebral atrophy is controversial. There are numerous pathologies that coexist in the brains of older persons with and without dementia, which cannot be disentangled from each other in terms of which pathology came first or to what extent they influence each other, and as can be observed using CT data.

We appreciate the comments of de Leeuw et al., as they highlight our need for a greater understanding of the progression and temporality of risk factors for dementia and dementia-related processes throughout the lifespan.

Deb Gustafson, PhD, Göteborg, Sweden

Copyright © 2005 by AAN Enterprises, Inc.

## A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias

**To the Editor:** I read with interest the article by Coleman et al.<sup>1</sup> with reference to synapse deterioration in Alzheimer disease (AD). Preserving synaptic structure and function will probably be essential for successful treatment of AD.

Astrocytes form an intimate relationship with synapses throughout the adult CNS, and have strong control over the number of synapses which form, are essential for postsynaptic function, and are necessary for synaptic stability and maintenance.<sup>2</sup>

Astrocytic glia are involved in synaptic function, with stimulation of synaptogenesis and also maintenance of synaptic function with prevention of excessive glutamate leakage by enveloping synapses and also taking up excess glutamate which may leak out of the synaptic cleft.

Few synapses form in the absence of glial cells and the few that form are functionally immature.<sup>3</sup>

Astrocytes are intimately associated with the synapse, enveloping many pre- and post-synaptic terminals<sup>4</sup> and reduce leakage of neurotransmitters such as glutamate from the synapse and also are active in taking up glutamate which may escape from the synapse.

Astrocytes surround neurons, especially at the synaptic gap, where transmitters cross the synaptic cleft between one neuron's axon and the next neuron's dendrite. They supply neurons with nutrients from blood vessels, absorb neurotransmitters when needed to help shut down neurons sending them and also communicate along networks using the same neurotransmitters neurons

## References

1. Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, Björkelund C, Skoog I. A 24-year follow-up of overweight and risk for temporal atrophy. *Neurology* 2004; 63:1876–1881.
2. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215–1222.
3. Gustafson DR, Steen B, Skoog I. Body mass index and white matter lesions in elderly women: an 18-year longitudinal study. *Int Psychogeriatr* 2004;16:327–336.
4. de Leeuw FE, Barkhof F, Scheltens Ph. White matter lesions and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 2004;62:310–312.
5. van der Flier WM, Middelkoop HA, Weverling-Rijnsburger AW, et al. Interaction of medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities in AD. *Neurology* 2004;62:1862–1864.
6. Schuff N, Capizzano AA, Du AT, et al. Different patterns of N-acetylaspartate loss in subcortical ischemic vascular dementia and AD. *Neurology* 2003;61:358–364.

use, but are controlled by rising and falling concentrations of calcium ions.<sup>5</sup>

Enhancing astrocytic maintenance of synapses may enhance synaptic preservation and arrest the development or progression of AD and related disorders where synaptic dysfunction and loss appears to be the rule.

Steven R. Brenner, MD, St. Louis, MO

**Reply from the Authors:** We appreciate and agree with the comments by Dr. Brenner pointing out that astrocytes are a critical element when considering the function and maintenance of synapses and may be a potential target for experimental “synaptoprotective” therapies.

Roger Kurlan, MD, Paul Coleman, PhD, Howard Federoff, MD, PhD, Rochester, NY

Copyright © 2005 by AAN Enterprises, Inc.

## References

1. Coleman P, Federoff H, Kurlan R. A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias. *Neurology* 2004;63: 1155–1162.
2. Ullian EM, Christopherson KS, Barres BA. Role for glia in synaptogenesis. *Glia* 2004;47:209–216.
3. Ullian EM, Sapperstein KS, Christopherson KS, Barres BA. Control of synapse number by Glia. *Science* 2001;291:569–570.
4. Hansson E, Ronnback L. Glial neuronal signaling in the central nervous system. *FASEB J*. 2003;17:341–348.
5. Krebs C, Huttman K, Steinhauser C. The forgotten brain emerges. *Scientific American* 2004;14:5:40–43.

## Corrections

### What can we say to women of reproductive age with epilepsy?

In the Editorial “What can we say to women of reproductive age with epilepsy?” (*Neurology* 2005;64:938–939) by Penovich and Gaily, there are two errors in the printed publication. In the first paragraph, references 1 and 2 are reversed: “a national birth registry” should refer to Wide and colleagues’ study and the “prospective single experience” to Kaaja and colleagues’ study. The fifth paragraph, lines 5–8, should read “The population-based data are derived from registration for payment of AEDs in Finland (100% reimbursement).” Artama and colleagues’ study was population-based for AED-exposed pregnancies and also for untreated pregnancies in women who had previously received AEDs for epilepsy.

### Atypical language cortex in the left temporal lobe: Relationship to bilateral language

In the article “Atypical language cortex in the left temporal lobe: Relationship to bilateral language” (*Neurology* 2004;63:1833–1837) by Jabbour et al., in Table 1 there is an error. The ranges of ages at mapping should be as follows: in Group 1 varied between 12 and 44 years and in Group II between between 14 and 43 years. The authors apologize for this error.