



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias Sociales y de la Salud

Efectos de la dosis de inicio de oxicodona/naloxona en el equilibrio de pacientes con dolor crónico, estudiado mediante posturografía.

Autora:

D^a. María Blanca Rondeau Marco

Directores:

Dr. D. Francisco José García-Purriños García

Dr. D. José López Vidal

Dra. D^a. María del Carmen Carazo Díaz

Murcia, 31 de Mayo de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias Sociales y de la Salud

Efectos de la dosis de inicio de oxicodona/naloxona en el equilibrio de pacientes con dolor crónico, estudiado mediante posturografía.

Autora:

D^a. María Blanca Rondeau Marco

Directores:

Dr. D. Francisco José García-Purriños García

Dr. D. José López Vidal

Dra. D^a. María del Carmen Carazo Díaz

Murcia, 31 de Mayo de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LO/S DIRECTOR/ES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Francisco José García-Purriños García, el Dr. D. José López Vidal y la Dra. D^a. María del Carmen Carazo Díaz como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Efectos de la dosis de inicio de oxicodona/naloxona en el equilibrio de pacientes con dolor crónico, estudiado mediante posturografía” realizada por D^a. María Blanca Rondeau Marco en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 31 de Mayo de 2017

Efectos de la dosis de inicio de oxicodona/naloxona en el equilibrio de pacientes con dolor crónico, estudiado mediante posturografía.

Palabras clave: Oxicodona, naloxona, dolor crónico, equilibrio, posturografía, test de organización sensorial, caídas.

Antecedentes: La oxicodona es un potente analgésico opioide ampliamente utilizado en los pacientes con dolor crónico. Administrado en comprimidos de liberación prolongada y asociado a naloxona evita la disfunción intestinal que se produce como efecto adverso del tratamiento con opioides.

La posturografía es la técnica que permite conocer y cuantificar el grado de disfunción del equilibrio, dándonos una idea del patrón de déficit sensorial, los límites de estabilidad y el riesgo de caída.

Desconocemos si puede tener efecto sobre el control postural de los pacientes con dolor crónico al introducirlo como nuevo tratamiento a dosis de titulación, y si así fuera, cómo afectaría en el equilibrio, el tratamiento prolongado en el tiempo.

Objetivos: Estudiar la influencia de la dosis de inicio de oxicodona/naloxona en el equilibrio postural de los pacientes con dolor crónico, medido con posturografía, y si así fuera, cómo afectaría el mantenimiento de esta medicación en el tiempo y si existe relación entre la mejoría del dolor y el riesgo de caída, tras tomar la medicación.

Como objetivos secundarios estudiamos si existe alivio del dolor con ésta dosis de titulación y evaluamos la influencia de las características basales de los pacientes, en el riesgo de caída y en el alivio del dolor y si se produce variación con el tiempo.

Métodos: Se trata de un estudio observacional, prospectivo, no aleatorizado de una serie de casos de pacientes con dolor crónico que precisaron iniciar tratamiento con oxicodona.

Se realizaron tres protocolos de estudio en cada paciente, el protocolo 1 basal: antes de introducir el opioide, el protocolo 2: tras 48 horas de inicio con un comprimido de oxicodona/naloxona de liberación prolongada a dosis de 5/2,5 mg

cada 12 horas y el protocolo 3: a los 30 días de tratamiento ininterrumpido con el opioide.

Cada uno de los protocolos incluyó un cuestionario de dolor (evaluado mediante la Escala Visual Analógica, EVA), un cuestionario de valoración clínica del equilibrio (evaluado con tres test de exploración: el test de Romberg, el test de apoyo monopodal y el test timed & go) y un análisis de la respuesta postural estudiado mediante posturografía con el equipo SPS de Synapsys®, que incluyó tres exámenes: el Test de Organización Sensorial (SOT), el cociente RQ o de Romberg y el examen del Riesgo de Caída.

Además del análisis descriptivo, se utilizaron modelos de regresión logística para analizar los cambios en las variables estudiadas.

Resultados: El tamaño de la muestra incluyó 45 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y completaron los protocolos del estudio. El estudio descriptivo de las características basales, muestra que el dolor predomina en mujeres, a partir de la quinta década de la vida, con tendencia a la obesidad y con dolor lumbar y en miembros inferiores de características osteomusculares y/o neuropáticas.

La evaluación de la sintomatología clínica del equilibrio señala que se encuentra alterada de base en un tercio de los pacientes, y no hay evidencia de que tras iniciar el tratamiento cambie esta probabilidad, ni tampoco con el tratamiento mantenido.

También basalmente, los resultados de las variables posturográficas del SOT, en sus puntuaciones somestésica y visual, así como en el cociente RQ nos muestran, sin diferencias significativas con las escalas clínicas, que se encuentran alterados en más de un tercio de los pacientes. Sin embargo, el equilibrio basal en la condición vestibular se encuentra en mayor proporción alterado en nuestros pacientes, probablemente compensado con las demás aferencias sensoriales, y esta diferencia se mantiene con la introducción de la medicación.

No encontramos evidencias de cambios con respecto al basal, en el estudio de las variables de equilibrio que componen el SOT (puntuaciones somestésica, visual, vestibular, preferente y combinada), con la introducción del fármaco y el mantenimiento de éste en el tiempo.

Encontramos que este tipo de pacientes tienen un 40% de probabilidad de que su cociente RQ de base esté fuera de los límites establecidos, y una fuerte evidencia de que esta probabilidad también se mantenga sin cambios a lo largo del tiempo del estudio.

El riesgo de caída basal, medido con el examen del posturógrafo, es menor que las medidas de alteración del equilibrio tanto clínico como del SOT y no cambia significativamente el riesgo de caerse con la adición del tratamiento, ni a los dos, ni a los treinta días.

El grado de dolor es inferior al basal de forma significativa tras administrar la medicación, tanto a las 48 horas como al mes.

No hay evidencia significativa de que las posibilidades de perder el equilibrio por aumento del riesgo de caída dependan del grado de alivio del dolor tras tomar la medicación.

Conclusiones: La introducción de oxicodona/naloxona a dosis de titulación en el tratamiento de los pacientes con dolor crónico, no afecta al equilibrio, medido con posturografía.

El riesgo de caída y el perder el equilibrio no dependen del grado de alivio del dolor.

La introducción de oxicodona/naloxona a dosis de titulación en el tratamiento, supone una mejoría del dolor.

Effects of oxycodone / naloxone starting dose on the balance of patients with chronic pain, studied by posturography.

Keywords: oxycodone, naloxone, chronic pain, balance, posturography, sensory organization test, falls.

Background: Oxycodone is a potent opioid analgesic widely used in patients with chronic pain. Used in prolonged-release tablets associated with naloxone prevents intestinal dysfunction that occurs as an adverse effect of opioid treatment.

Posturography is a technique that allows us to know and quantify the degree of balance dysfunction, giving us an idea of the pattern of sensory deficit, the limits of stability and the risk of falling.

We do not know if it can have an effect on the postural control of patients with chronic pain when introducing it as a new treatment at a titration dose, and if so, how the treatment prolonged over time would affect on balance.

Objective: To study the influence of the initial dose of oxycodone / naloxone on the postural balance of patients with chronic pain, measured with posturography, and if so, how does maintenance of this medication affect over time, and if there is a relationship between improvement of pain and the risk of falling, after intake of medication.

As secondary objectives we studied whether there is pain relief with this titration dose and we evaluated the influence of the baseline characteristics of the patients at risk of falling, relief of pain, and if there is variation with time.

Methods: This is an observational, prospective, non-randomized study of a series of patients with chronic pain who required treatment with oxycodone.

Three study protocols were made in each patient. Baseline protocol 1: before introducing opioid, Protocol 2: after 48 hours of initiation with a prolonged-release oxycodone / naloxone tablet of 5 / 2.5 mg each, every 12 hrs. And protocol 3: 30 days after uninterrupted treatment with opioid.

Each of the protocols included a pain questionnaire (assessed using the Visual Analogue Scale, VAS), a questionnaire for clinical balance assessment (evaluated with three exploration tests: the Romberg test, the monopodal support

test and the Timed & Go test), and an analysis of postural response measured with posturography with the Synapsys® Posturography system (SPS) equipment which included three tests: the Sensory Organization Test (SOT), the RQ or Romberg Ratio, and the Fall Risk Examination.

Aside from descriptive analysis, logistic regression models were used to analyze the changes in the studied variables.

Results: The sample size included 45 patients who met the inclusion criteria and completed the study protocols. The descriptive study of the baseline characteristics showed a prevalence of pain in women, from the fifth decade of life, with a tendency to obesity and with pain in the lower back and limbs of musculoskeletal and/or neuropathic features.

The evaluation of the clinical symptomatology of balance indicates that it is baseline altered in a third of the patients, and there is no evidence that after starting the treatment this probability changes, not even keeping the treatment.

Basically, the results of the posturographic variables of SOT, in their somesthetic and visual scores, as well as in the RQ ratio, show us, without significant differences with the clinical scales, that are altered in more than a third of the patients. However, the basal balance in the vestibular condition is found to be altered in a greater proportion of our patients, probably compensated with the rest of sensory afferents, and this difference is maintained with the introduction of the medication.

We found no evidence of changes from baseline in the variables study that compose SOT (somesthetic, visual, vestibular, preferential and combined scores), with the introduction and maintenance of the drug over time.

We found that this type of patients have a 40% chance that their baseline RQ is outside the established limits, and strong evidence that this likelihood also remains unchanged throughout the study time.

The risk of baseline fall, as measured by the postural exam, is lower than the measures of impaired balance of both clinical and SOT and significantly does not change the risk of falling, with addition of treatment, neither of the two or thirty days after.

Pain intensity is significantly lower at baseline, both at 48 hours and after a month.

There is no significant evidence that the chances of losing balance due to increased risk of falling depend on the pain intensity relief after taking the medication.

Conclusions: The introduction of oxycodone / naloxone at titration dose in the treatment of patients with chronic pain does not affect balance, measured with posturography.

The risk of falling and losing balance do not depend on the pain intensity relief.

Oxycodone / naloxone at a titration dose presumes pain improvement.

AGRADECIMIENTOS

Una vez acabada la tesis y llegado el momento de escribir los agradecimientos, se da uno cuenta de lo difícil que es agradecer tanto y a tanta gente.

Empezaré por mis directores de tesis, los Doctores Francisco García-Purriños, José López Vidal y Carmen Carazo Díaz, por su inestimable ayuda y por haberme ofrecido la idea, el material y los medios para realizar este trabajo.

Al Dr. Andrés Soto Varela por recibirme en su hospital y compartir con nosotros su sabiduría.

A Pepe, por haber hecho posible que este sueño se convierta en realidad.

A Paco, por orientarme con sus consejos, siempre con una sonrisa.

A Laura, por su cariño, amistad y complicidad.

A Cristina, por estar siempre ahí.

A Luis, por su paciencia y buen hacer.

A M. Luisa, por sus sabios apuntes.

A Inés, a Pilar y a Maryan por su colaboración en el trabajo de campo de forma tan desinteresada.

A mis compañeros del Servicio de Anestesiología y de Otorrinolaringología por lo fácil que resulta trabajar a su lado.

A mis amigos, que disculpan mis ausencias con una palabra de ánimo. No hace falta que los nombre, ellos saben quiénes son y la importancia que tienen en mi vida.

A mis padres, Pilar Marco Fayrén y Antonio Rondeau de las Heras, por ser mi motivación, y a mis hermanos, Antonio y Pablo, por todo el apoyo que he recibido de ellos siempre que lo he necesitado.

A mis pequeñas, Carmen e Isabel, por esos dibujos tan bonitos con mensajes entrañables de ánimo, y por todo ese tiempo que no les he podido dedicar y que sin duda les pertenece.

En fin, a todas las personas que creyeron en mí y que tuvieron confianza en el desarrollo de este proyecto, demostrando tener una paciencia casi infinita.

Y por supuesto a ti, Juan, por estar incondicionalmente a mi lado, animándome siempre. Te doy las gracias por todos los esfuerzos que has hecho y por hacerme creer cada día, que puedo hacerlo.

*El 80 % del éxito está en lo motivado que estés.
El ser humano está diseñado de tal manera que cuando algo enciende su alma,
lo imposible desaparece.*

Jean de La Fontaine

A mis padres

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES	
RESUMEN	
AGRADECIMIENTOS	
ÍNDICE GENERAL	
SIGLAS Y ABREVIATURAS	23
ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS	25
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	31
1.1. EL DOLOR.....	33
1.1.1. Importancia del tema	
1.1.2. Generalidades	
1.1.2.1. <i>Clasificación del dolor crónico</i>	
1.1.2.2 <i>Taxonomía del dolor</i>	
1.1.2.3. <i>Patogénesis del dolor</i>	
1.1.3. La escalera analgésica de la OMS	
1.1.4. Opioides	
1.1.4.1. <i>Mecanismo de acción de los opioides</i>	
1.1.4.2. <i>Clasificación de los opioides</i>	
1.1.4.3. <i>Efectos farmacológicos y reacciones adversas de los opioides</i>	
1.1.4.4. <i>Prácticas seguras con el uso de opioides en el dolor crónico</i>	
1.1.5. Oxycodona/Naloxona	
1.1.5.1. <i>La disfunción intestinal inducida por opioides</i>	
1.1.5.2. <i>Oxycodona</i>	
1.1.5.3. <i>Naloxona</i>	
1.1.5.4. <i>Combinación de Oxycodona y Naloxona</i>	
1.1.5.5. <i>Mecanismo de acción de la oxycodona/naloxona</i>	
1.1.6. Guías de práctica clínica para el uso de oxycodona	
1.2. EL EQUILIBRIO.....	62
1.2.1. Generalidades	

1.2.2. Bases fisiológicas del equilibrio y la postura	
1.2.3. Posturografía	
1.2.3.1. <i>Introducción</i>	
1.2.3.2. <i>Aplicaciones y limitaciones de la posturografía dinámica</i>	
1.2.3.3. <i>Conclusiones</i>	
CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN	71
CAPÍTULO III: OBJETIVOS	75
CAPÍTULO IV: MATERIAL Y MÉTODO	79
4.1. PACIENTES	81
4.1.1. Población	
4.1.2. <i>Ámbito de estudio</i>	
4.2. MÉTODO ANALÍTICO.....	83
4.2.1. <i>Diseño del estudio.</i>	
4.2.2. <i>Selección</i>	
4.2.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	
4.2.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	
4.2.3. <i>Procedimiento</i>	
4.2.3.1. <i>Protocolo basal</i>	
4.2.3.2. <i>Protocolo a las 48 horas</i>	
4.2.3.3. <i>Protocolo a los 30 días</i>	
4.3.4. <i>Análisis de datos</i>	
4.3.5. <i>Posturógrafo. Plataforma Synapsys®</i>	
4.3.5.1. <i>Presentación</i>	
4.3.5.2. <i>Test de Organización Sensorial</i>	
4.3.5.3. <i>Examen RQ o Cociente de Romberg (RQ)</i>	
4.3.5.4. <i>Examen Límites de Estabilidad</i>	
4.3.5.5. <i>Examen Riesgo de Caída</i>	
4.3. MÉTODO ESTADÍSTICO.....	116
4.3.1. <i>Análisis descriptivo</i>	
4.3.2. <i>Análisis estadístico de las hipótesis</i>	
4.4. <i>CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CONFLICTO DE INTERESES</i>	118
CAPÍTULO V: RESULTADOS	119
5.1. <i>RESULTADOS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO</i>	121

5.1.1. Parámetros demográficos y antropométricos	
5.1.2. Tipo y localización del dolor	
5.1.3. Sintomatología del equilibrio	
5.1.4. Equilibrio basal, a las 48 horas y a los 30 días	
5.1.5. Riesgo de caída	
5.1.6. EVA y grado de alivio del dolor	
5.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	134
5.2.1 Resultados de la influencia de la dosis de inicio OXN en el equilibrio	
5.2.2 Resultados sobre el alivio del dolor tras tratamiento con OXN	
5.2.3 Resultados de la relación entre la mejoría del dolor y el riesgo de caída	
5.2.4. Resultados de la evaluación de futuros tratamientos	
CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN.....	141
6.1 DOLOR.....	153
6.1.1. Resultados del análisis descriptivo	
6.1.2. Justificación del uso de opioides en dolor. Escalera OMS	
6.1.3. Elección del opioide en dolor crónico. Oxycodona	
6.1.4. Farmacología de la oxycodona. Elección de la dosis de titulación	
6.1.5. Naloxona	
6.1.6. Oxycodona/ Naloxona en el dolor crónico	
6.2. EQUILIBRIO.....	164
6.2.1. Importancia de la posturografía	
6.2.2. Características técnicas del posturógrafo. Synapsys	
6.2.3. Parámetros estudiados con el posturógrafo. SOT, RQ y Riesgo de caída	
6.2.4. Influencia de las variables demográficas y medidas antropométricas	
6.3. DOLOR Y EQUILIBRIO.....	172
6.3.1. Efectos secundarios de los opioides sobre el SNC	
6.3.2. Anciano, equilibrio y dolor y su relación con el riesgo de caídas	
6.3.3. Alteraciones del equilibrio según localización	
6.3.4. Opioides y alteraciones cognitivo/psicomotoras	
6.3.5. Valoración de distintas opciones de tratamiento con oxycodona/naloxona	
CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES.....	179
CAPÍTULO VIII: LIMITACIONES Y LINEAS DE INVESTIGACIÓN.....	185
CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	189
CAPÍTULO X: ANEXOS.....	211

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AP Anteroposterior
BFI Índice de Función Intestinal
COP Centro de Presión de Masa Corporal
DCNO Dolor Crónico No Oncológico
DCO Dolor Crónico Oncológico
DIO Disfunción Intestinal Inducida por Opioides
DT Desviación Típica
IASP Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
IC95% Intervalo DE Confianza al 95%
LI Liberación Inmediata
LOS Límites de Estabilidad
LP Liberación Prolongada
ML Mediolateral
OMS Organización Mundial de la Salud
OXN Oxidona / Naloxona
OXN Oxidona/Naloxona
PDC Posturografía Dinámica Computerizada
P-valor P valor de contraste
RQ Coeficiente de Romberg
RVE Reflejo Vestíbulo Espinal
RVO Reflejo Vestíbulo Ocular
SKG Estatoquinesigrama
SMS Servicio Murciano d Salud
SNC Sistema Nervioso Central
SNP Sistema Nervioso Periférico
SOT Test de Organización Sensorial
SV Velocidad de Oscilación
UTD Unidad de Tratamiento del Dolor

ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I.1. Dolor Agudo.

Figura I.2. Dolor Crónico.

Figura I.3. Tipos de dolor.

Figura I.4. La vía del dolor.

Figura I.5. Neurotransmisión y neuromodulación.

Figura I.6. Escalera Analgésica de la OMS.

Figura I.7. Receptores opioides.

Figura I.8. Antagonistas opioides.

Figura I.9. Curva de absorción-tiempo de oxicodona/naloxona.

Figura I.10. Mecanismo de acción de la oxicodona/naloxona.

Figura I.11A. Esquema de las bases fisiológicas del equilibrio

Figura I.11B. Esquema de las bases fisiológicas del equilibrio

Figura I.12. Estrategias de movimiento.

Figura IV.1. Mapa del Área VIII de Salud de Murcia.

Figura IV.2. Posición de los pies.

Figura IV.3. Escala Visual Analógica (EVA) y graduación del dolor.

Figura IV.4. EVA y la transformación a Escala Numérica Numerada.

Figura IV.5. Plataforma SPS de Synapsys.

Figura IV.6. Condiciones del Test de Organización Sensorial (91).

Figura IV.7. Resultados de una prueba de organización sensorial.

Figura IV.8. Cociente de Romberg o RQ

Figura IV.9. Representación esquemática de los límites de estabilidad.

Figura IV.10. Diagrama de los límites de estabilidad.

Figura IV.11. Representación de los límites de estabilidad.

Figura IV.12. Estabilograma del Test de Traslación tipo RAMP.

Figura IV.13. Resultados del Test de Traslación tipo RAMP.

Figura IV.14. Resultados del test de traslación tipo SINUS.

Figura IV.15. Reacción postural a una estimulación sinusoidal.

Figura IV.16. Resultado final de la evaluación del riesgo de caída.

Figura VI.1. Foto del posturógrafo SPS® Synapsys.

Figura V.1. Porcentaje de pacientes muestreados por sexos.

Figura V.2. Porcentaje de pacientes muestreados por grupos de edad.

Figura V.3. Porcentaje de pacientes muestreados según su peso.

Figura V.4. Porcentaje de pacientes muestreados según su talla.

Figura V.5. Porcentaje de pacientes según índice de masa corporal (IMC).

Figura V.6. Porcentaje de pacientes muestreados según su tamaño de pie.

Figura V.7. Proporción dolor visceral, osteomuscular y/o neuropático.

Figura V.8. Proporción dolor en las distintas localizaciones.

Figura V.9. Proporción síntomas de equilibrio basal, a los 2 días y a los 30 días.

Figura V.10. Proporción riesgo de caída basal a los 2 días y a los 30 días.

Figura V.11. Media EVA basal, a los 2 días y a los 30 días.

Figura V.12. Porcentajes con mejoría suficiente, insuficiente y que no han mejorado a los 30 días.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I.1. Prevalencia del dolor crónico en España.

Tabla I.2. Diferencias entre dolor agudo y crónico.

Tabla I.3. Clasificación según la afinidad por los receptores opioides.

Tabla I.4. Principales indicaciones terapéuticas de los opioides

Tabla I.5. Efectos secundarios de los opioides

Tabla IV.1. Población asistida.

Tabla IV.2. Anamnesis Basal.

Tabla IV.3. Anamnesis basal (1). Características clínicas del dolor.

Tabla IV.4. Valoración clínica del Equilibrio y del Riesgo de Caída.

Tabla IV.5. Posturografía basal.

Tabla IV.6. Cuestionario clínico a las 48 horas.

Tabla IV.7. Posturografía a las 48 horas.

Tabla IV.8. Cuestionario clínico a los 30 días.

Tabla IV.9. Posturografía a los 30 días.

Tabla IV.10. Condiciones sensoriales del SOT.

Tabla IV.11. Criterios de evaluación del riesgo de caídas.

Tabla V.1. Parámetros antropométricos.

Tabla V.2. Proporción (e Intervalo de confianza al 95%) de la variable sexo.

Tabla V.3. Resultados de las proporciones por edad.

Tabla V.4. Resultado de las proporciones según tamaño del pie.

Tabla V.5. Proporción de pacientes según tipo de dolor.

Tabla V.6. Proporción de pacientes con dolor en las distintas localizaciones.

Tabla V.7. Proporción síntomas de equilibrio basal, a los dos días y a los 30 días.

Tabla V.8. Resultados de la anamnesis y la posturografía basal.

Tabla V.9. Resultados de la anamnesis y la posturografía a las 48 horas.

Tabla V.10. Resultados de la anamnesis y la posturografía a los 30 días.

Tabla V.11. Proporción riesgo de caída basal, a los 2 días y a los 30 días.

Tabla V.12. Media EVA basal, a los dos días y a los 30 días.

Tabla V.13. Alivio del dolor

Tabla V.14. Medias basales de las distintas pruebas de posturografía, coeficientes de regresión a los 2 y 30 días y P-valor de contraste.

Tabla V.15. Riesgo basal de las distintas pruebas de posturografía. Odds Ratios de equilibrio a los 2 y 30 días respecto del nivel basal y P-valor del contraste.

Tabla V.16. Efecto de características basales sobre la evolución en el riesgo de caída.

Tabla V.17. Media basal del nivel de dolor y coeficientes de regresión del a los 2 y 30 días y P-valor del contraste.

Tabla V.18. Efecto de características basales sobre la evolución del EVA.

Tabla V.19. Odds Ratio del riesgo de caída a los 30 días respecto del grado de alivio y respecto de posibles variables confusoras. P-valor del contraste.

Tabla V.20. Distribución de los pacientes en función de su mejoría y si han controlado el dolor a los 30 días.

Tabla V.21. Distribución de los pacientes según su mejoría y grado de afectación del equilibrio a los 30 días.

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento Informado.

Anexo 2. Protocolo de Equilibrio.

Anexo 3. Sistema Posturografía Synapsys® (SPS). Documentación técnica.

Anexo 4. Base de datos de la posturografía 1 (basal).

Anexo 5. Base de datos de la posturografía 2 (a las 48 horas).

Anexo 6. Base de datos de la posturografía 3 (a los 30 días).

Anexo 7. Base de datos de la encuesta del dolor.

Anexo 8. Valores normativos de los distintos test.

I - INTRODUCCIÓN

I - INTRODUCCIÓN

1.1 EL DOLOR

1.1.1 Importancia del tema

El dolor es una sensación inherente a la condición humana que cumple una función biológica muy importante, pero, además, es una de las manifestaciones clínicas de múltiples enfermedades.

El 19% de la población adulta en Europa padece dolor crónico, hecho que tiene grandes repercusiones individuales, sociales, laborales, asistenciales y económicas (1).

En España, una reciente revisión sistemática (2) muestra que la prevalencia varía, en la población general, entre un 12 y un 16.6 % según los estudios.

Dolor Crónico	Dolor Crónico moderado-Intenso
Dolor crónico general 16,6% (Dueñas, 2014) 17% (Langley, 2011) 12% (Breivik, 2006) 65-74 años: 70,8% 75-84 años: 71,9% >85 años: 72,1% Dolor de espalda En los últimos 6 meses (incluyendo dolor agudo): 50,9% 1 año: 14,7% Toda la vida: 23,7% Dolor lumbar: 14,8%	Fibromialgia: 1,4-2,4% Osteoartritis: 65 años: 51% Manos: 6,2% Rodillas: 10,2% Artritis reumatoide: 0.5% Dolor neuropático: 3,9%

Tabla I.1. Prevalencia del dolor crónico en España (adaptado de Soares) (2).

El dolor es el primer motivo de consulta médica en nuestro medio, un tema de salud serio y costoso, con un gasto estimado en el 2,5% del producto interior bruto, con consecuencias importantes no sólo sobre la calidad de vida del paciente, su entorno social y laboral, sino también sobre el sistema sanitario (3).

El dolor es un proceso multidimensional que integra numerosas vías específicas de regulación e interacción cognitiva, afectiva y conductual. La dimensión del dolor va más allá de la causa (4). Y aunque para los médicos, en general, el síntoma es la guía habitual para establecer un diagnóstico y, por tanto, un plan terapéutico, en el caso del dolor en general y, sobretodo del dolor crónico, es necesario saber que es un proceso neurosensorial complejo. Por tanto, el dolor no sólo debe dirigirse a la causa, sino que también deben tratarse los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la sensación dolorosa (5).

1.1.2 Generalidades

La definición más aceptada es la de Merskey, modificada por el subcomité de taxonomía de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) con el fin de incluir los aspectos sensoriales de la experiencia: "Una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a una lesión tisular presente o potencial, o que se describe en términos de dicha lesión" (6).

Una definición revisada identifica al dolor como "una percepción somática" que contiene (7):

- 1) una sensación corporal con cualidades como los descritos durante la estimulación al dañar el tejido,
- 2) una experiencia de amenaza asociada con esta sensación, y
- 3) una sensación de desagrado o de otra emoción negativa en base a esta experiencia de amenaza.

Sin embargo, también es importante enunciar y definir por separado el dolor agudo y el dolor crónico con el fin de hacer hincapié en los diferentes aspectos existentes entre ambos en cuanto a etiología, mecanismos, fisiopatología, sintomatología y el enfoque diagnóstico y terapéutico (8).

- El dolor agudo es una compleja experiencia desagradable, con factores sensoriales, perceptivos y emocionales, con cierta respuesta autonómica asociada, junto a un componente psicológico, emocional y de comportamiento, como respuesta a un trauma tisular. El dolor agudo es un mecanismo vital, protector, que nos permite vivir en un entorno plagado de peligros potenciales (9).

- El dolor crónico se ha definido como el dolor que persiste más allá del tiempo ordinario que un insulto o lesión necesita para sanar o como dolor que persiste más allá de un intervalo de tiempo indicado. Este intervalo de tiempo se indica a menudo como tres meses, aunque algunos han identificado la ventana de hasta seis meses (6). Por ello, se ha argumentado que el término "dolor persistente" se debe utilizar en lugar de "dolor crónico"(10).

DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO
Inicio como consecuencia de un daño tisular	Inicio como en el dolor agudo
Puede ser un signo de alerta	Carece de valor biológico
Cede con la remisión del daño	Puede permanecer tras la remisión del daño
Dolor proporcional a la lesión	No relación clara entre el dolor y la magnitud del daño
Responde a tratamientos de restauración del daño	Puede no responder a tratamiento de restauración del daño
Aparecen respuestas autonómicas	Pocas respuestas autonómicas
Pocas afecciones a nivel vegetativo	Con afección a nivel vegetativo
Asociado a la ansiedad	Asociado a la depresión y ansiedad
Descrito según cualidades sensoriales	Descrito en términos afectivos
Se considera un síntoma	Puede ser considerado una enfermedad

Tabla I.2. Diferencias entre dolor agudo y crónico

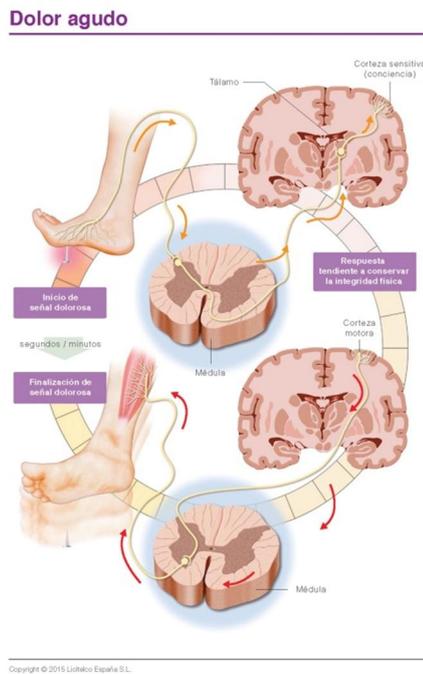


Fig. I.1. Dolor Agudo

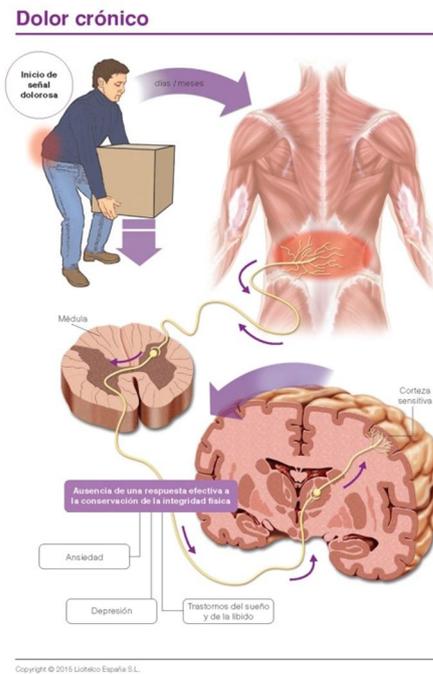


Fig. I.2. Dolor crónico

Por tanto, aunque el dolor se inicia, en general, asociado a un daño tisular y/o nervioso que se produce a nivel periférico, en determinados casos se producirán cambios funcionales y estructurales a nivel del sistema nervioso central, responsables de perpetuar y hacer crónico el dolor, este conjunto de mecanismos fisiopatológicos son los que llamamos sensibilización (11).

1.1.2.1. Clasificación del dolor crónico

El dolor es a menudo se clasifica como nociceptivo o neuropático. Otros esquemas de dolor definen categorías adicionales (dolor psicógeno) (12). La distinción principal entre el dolor nociceptivo y neuropático tiene implicaciones para las decisiones de evaluación y tratamiento.

✓ El dolor nociceptivo:

Un nociceptor es una fibra nerviosa que se muestra sensible, sobretodo, a un estímulo nocivo o a un estímulo que se convertiría en nocivo si se prolongara en el tiempo. El dolor nociceptivo es la percepción de estímulos nociceptivos, generalmente debido a daños en los tejidos (por ejemplo, el dolor postoperatorio).

El dolor nociceptivo se subdivide en dolor somático y visceral.

- El dolor somático (también llamado musculoesquelético) surge de la lesión a los tejidos corporales. Está bien localizado, pero es variable en la descripción y experiencia.

- El dolor visceral es el dolor que surge de las vísceras mediadas por receptores de estiramiento. Se localiza mal, profundo, sordo y con calambres.

✓ El dolor neuropático:

El dolor neuropático surge de la actividad neuronal anormal secundaria a enfermedad, lesión o disfunción del sistema nervioso. Persiste comúnmente sin enfermedad en curso.

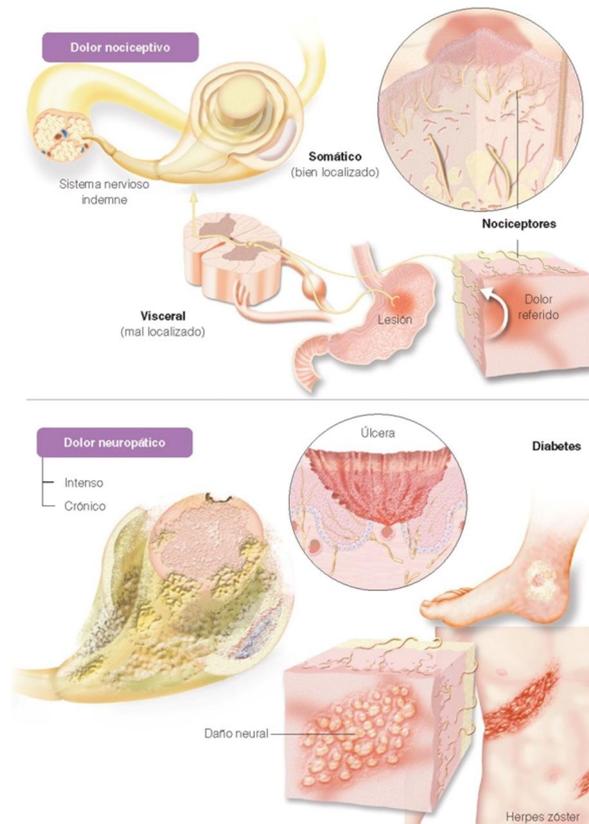
El dolor neuropático se subdivide en:

- dolor mediado por el sistema nervioso simpático es el dolor que surge de una lesión del nervio periférico y asociado con cambios autonómicos (13, 14).

- dolor neuropático periférico que es debido al daño en un nervio periférico sin cambio autonómico.

- dolor central que surge de la actividad anormal del sistema nervioso central.

Tipos de dolor



Copyright © 2015 Lioteico España S.L.

Fig. 1.3. Tipos de dolor. Dolor nociceptivo (somático y visceral) y dolor neuropático.

1.1.2.2. *Taxonomía del dolor*

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) ha desarrollado una taxonomía para la clasificación del dolor (6). Este sistema de clasificación identifica cinco ejes:

- ✓ Eje I: regiones anatómicas
- ✓ Eje II: sistemas de órganos
- ✓ Eje III: características temporales, patrón de aparición
- ✓ Eje IV: intensidad, tiempo desde el inicio del dolor
- ✓ Eje V: etiología

A pesar de ello, en la práctica diaria, se emplean esquemas más simples. Esta clasificación identifica ocho subtipos unidimensionales o clasificaciones para el dolor:

- La localización del dolor (por ejemplo, dolor cervical, dolor lumbar)
- La duración del dolor (por ejemplo, aguda, subaguda, crónica)
- El origen del dolor (por ejemplo, nociceptivo o neuropático)
- El diagnóstico (por ejemplo, dolor oncológico y dolor no oncológico).
- El sistema corporal (por ejemplo, miofascial, reumático, neurológico, vascular)
- La intensidad del dolor (por ejemplo, leve, moderado o grave)
- El mecanismo del dolor (por ejemplo, sensibilización periférica, desinhibición, o sensibilización central) (15, 16).
- La respuesta al tratamiento (por ejemplo, dolor sensible a opioides, dolor con pobre respuesta a opioides).

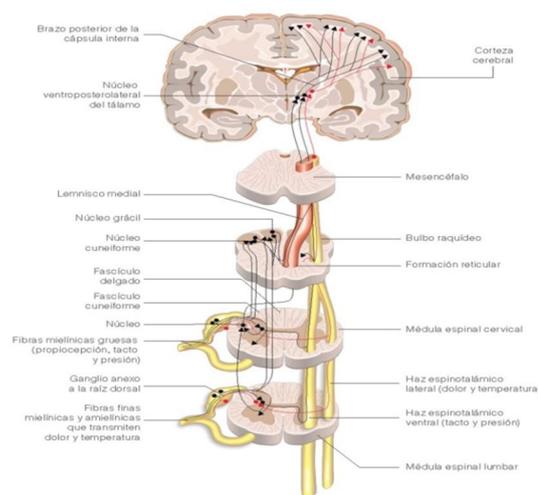
Estas clasificaciones se pueden combinar (por ejemplo, dolor crónico no oncológico).

1.1.2.3. Patogénesis del dolor

La sensación de dolor comienza en la periferia del sistema nervioso. Los estímulos de dolor son detectados por los nociceptores especializados que son las terminales nerviosas de las fibras aferentes primarias. La señal del dolor se transmite entonces al asta dorsal de la médula espinal y se transmite a través del sistema nervioso central donde se procesa y se interpreta en la corteza cerebral somatosensorial.

Vías ascendentes múltiples pueden estar implicadas en la transmisión de información nociceptiva al cerebro, incluyendo la espinocervical, la espinobulbar, la espinopontina, la espinomesencefálica, la espinodiencefálica y la vía espinotelencefálica. La mayoría de las neuronas específicas nociceptivas proyectan contralateralmente dentro de la médula espinal y ascienden dentro del cuadrante anterolateral, formando el tracto espinotalámico que hace sinapsis en el tálamo. Las neuronas del tálamo se proyectan a múltiples áreas cerebrales en la corteza somatosensorial primaria y secundaria, la corteza cingulada, la corteza prefrontal, la corteza insular, la amígdala y el cerebelo.

La vía del dolor



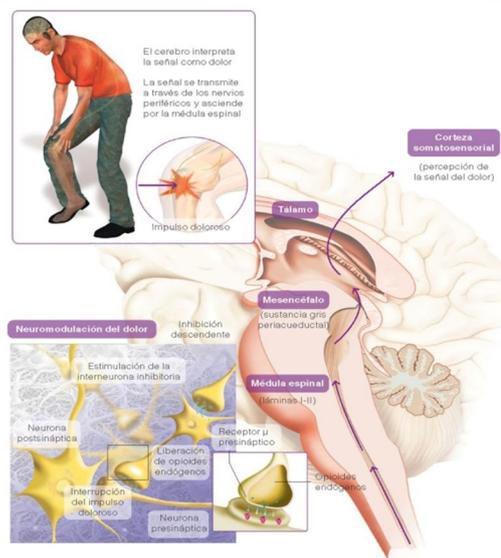
Copyright © 2015 Lishéco España S.L.

Fig. I.4. Las vías del dolor

Cuatro procesos fisiológicos están asociados con el dolor: la transducción, la transmisión, la modulación, y la percepción.

- 1) La transducción se refiere a la conversión de un estímulo nocivo (térmica, mecánica o química) en la actividad eléctrica en los terminales periféricos de las fibras sensoriales nociceptivas.
- 2) Transmisión se refiere al paso de potenciales de acción de la terminal periférica a lo largo de los axones a la terminal central de los nociceptores en el sistema nervioso central. La conducción es la transferencia sináptica de entrada desde una neurona a otra.
- 3) Modulación se refiere a la alteración (por ejemplo, aumento o supresión) de la entrada sensorial.
- 4) Percepción se refiere a la "decodificación" / interpretación de los impulsos aferentes en el cerebro que da lugar a la experiencia sensorial específica del individuo (17).

Transmisión y modulación del dolor musculoesquelético



Copyright © 2015 Llorens España S.L.

Fig. I.5. Transmisión y modulación del dolor

1.1.3 Escalera analgésica de la OMS.

En 1986, la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó la escalera analgésica terapéutica (18), diseñada en principio para dolor del cáncer, consiguiendo el alivio del 70-90%(19).

En la actualidad, es utilizada para todos los pacientes, ya sea con dolor agudo o crónico, que requieren analgésicos.

La versión original de la escalera terapéutica de 1986 proponía que para comenzar a tratar el dolor se emplease un fármaco analgésico no opioide, ya fuese un AINE o paracetamol. Si con ello no se lograba un adecuado control del dolor, se debía añadir un opioide débil al tratamiento. Si a pesar del uso de este medicamento el dolor no se controlaba suficientemente, es entonces y no antes, que se introducía un opioide potente, que entonces era la morfina. Actualmente, aunque con modificaciones, se mantiene válida la escalera analgésica de la OMS, a la que se le ha añadido un cuarto escalón con técnicas intervencionistas. Además, cabe la posibilidad de añadir fármacos coadyuvantes, en todos los niveles de la escalera.

Hoy día hablamos de “ascensor analgésico” (20), concepto que dinamiza la terapia del dolor, dependiendo de la intensidad del mismo durante el proceso patológico del paciente.

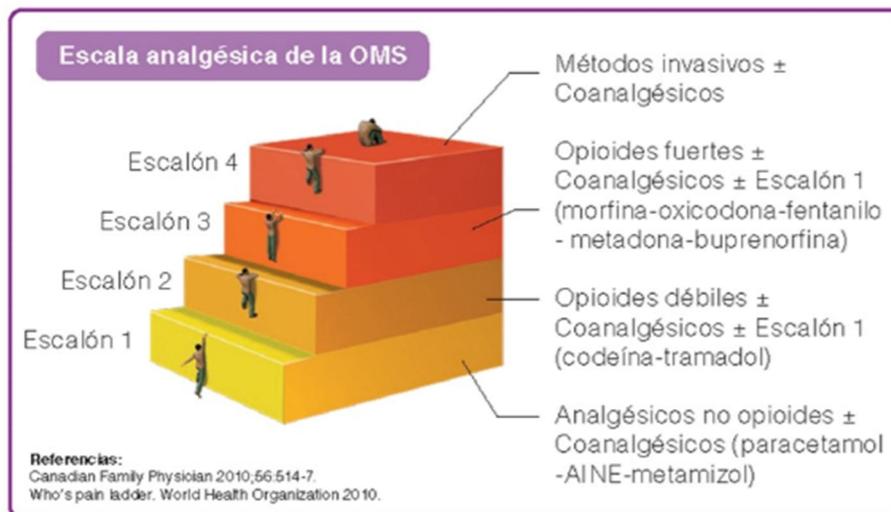


Fig. I.6. Escalera analgésica de la OMS (19).

1.1.4. Opioides

El uso de opioides, se inició con la morfina, un alcaloide del jugo extraído de la planta del opio. Por eso, a cuantas sustancias naturales o sintéticas que alivien el dolor como ella se las denominó fármacos analgésicos opioides (21).

1.1.4.1. Mecanismo de acción de los opioides

El sistema opioide endógeno, es un sistema fisiológico que regula de forma inhibitoria la transmisión dolorosa (nociceptiva). Se compone de sustancias transmisoras (llamados péptidos opioides endógenos) y de receptores (llamados receptores opioides) que se localizan tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el sistema nervioso periférico (SNP). Todo este mecanismo fisiológico, propio de los mamíferos, va a ejercer su acción analgésica deprimiendo o inhibiendo las vías sensoriales que transmiten la información de dolor al SNC.

Los opioides son fármacos que ejercen su acción a través de su fijación a los receptores opioides. Su identificación a principios de los años setenta revolucionó el tratamiento analgésico, siendo los más beneficiados los pacientes afectados de dolor por cáncer y de dolor agudo postoperatorio (22).

En el ser humano, existen básicamente tres tipos de receptores opioides: el receptor mu (μ), delta (δ) y kappa (κ) y cada tipo básico de receptor tiene subtipos (μ_1 , μ_2 , δ_1 , δ_2 , κ_1 , κ_2 y κ_3) (23).

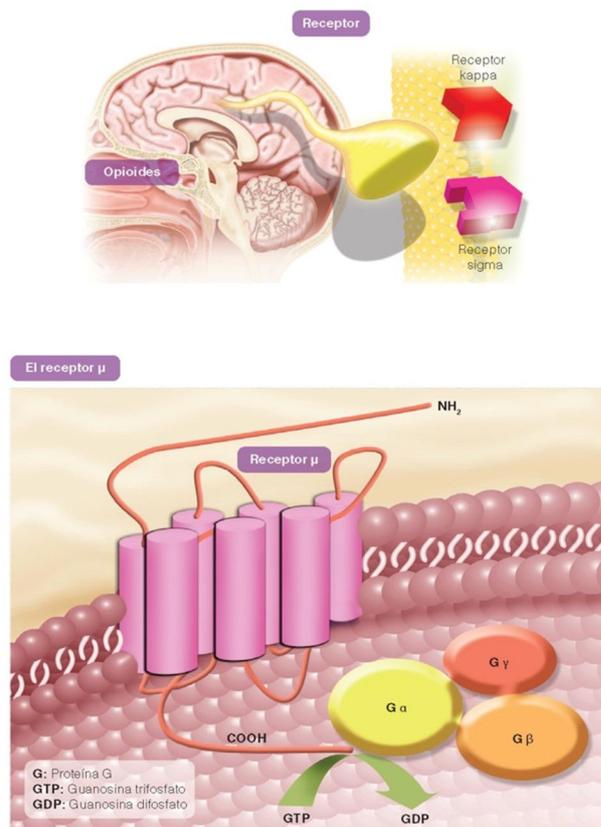
Recientemente se ha descubierto un tipo nuevo de receptor opioide, llamado receptor "huérfano", de estructura química similar al receptor κ y que se ha relacionado con fenómenos de hiperalgesia y eficacia en tratamientos preclínicos de abuso de sustancias (24).

Todos los receptores opioides presentan una estructura química muy similar formada por una proteína de membrana, con siete segmentos transmembrana, acoplada a una proteína G. Se distribuyen por todo el SNC (a nivel pre y post sináptico) y el SNP(extrasináptico) (23), dependiendo sus efectos

de donde se encuentran ubicados, ya que se encuentran en íntima relación con las vías y centros que transmiten la información nociceptiva.

Como vemos, las acciones más importantes de los fármacos opioides, tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas, dependerán del tipo de receptor opioide al que se unan con mayor afinidad y a la localización de éste.

Los opioides



Copyright © 2015 Licitelco España S.L.

Fig. I.7. Receptores opioides

1.1.4.2. Clasificación de los opioides

Dependiendo de su afinidad por los receptores, los fármacos opioides se clasifican en (21):

a) Agonistas puros, b) agonistas parciales, c) agonistas / antagonistas mixtos y d) antagonistas puros (tabla I.3).

a) Agonistas puros:

Son los fármacos con afinidad por los receptores opioides μ . Su principal acción terapéutica es la analgesia, pero también produce otros efectos centrales como depresión respiratoria, euforia o sedación, náuseas y vómitos, miosis, dependencia física y ciertos efectos endocrinos a altas dosis, y otras acciones periféricas como estreñimiento y aumento de presión en la vía biliar. La intensidad de los efectos, incluida la analgesia, va a depender de la dosis. Los efectos adversos serán los que limiten el uso de estos fármacos.

En la analgesia producida por los fármacos opioides están involucrados mecanismos a nivel medular, en el asta posterior, supra espinales y cerebrales, incluyendo las áreas de modulación afectiva, e incluso a nivel de las propias terminaciones nerviosas periféricas donde se ha visto que llegan a expresarse receptores opioides

Llamamos eficacia antiálgica de un opioide a la intensidad de analgesia conseguida y potencia analgésica, a la cantidad de producto que es necesaria para conseguirla. Así que es más potente un opioide cuanto menos dosis precise para lograr aliviar el dolor.

Los agonistas que tienen un techo analgésico más bajo se denominan opioides débiles, y se utilizan para dolores de intensidad entre leve y moderado, y los que tienen un mayor techo analgésico se denominan opioides potentes y se utilizan para dolores moderados e intensos.

b) Agonistas / antagonistas mixtos:

Activan de forma preferente al receptor κ , y además, se comportan como antagonistas débiles de los receptores μ . El fármaco más conocido es la pentazocina.

c) Agonistas parciales:

Poseen actividad intrínseca inferior que los agonistas puros del receptor μ , por lo que su eficacia y techo analgésico es también inferior. Hablamos principalmente, de la buprenorfina.

d) Antagonistas puros:

No poseen actividad intrínseca, aunque sí presentan una alta afinidad por los receptores opioides. Estos fármacos tienen la capacidad de competir con los agonistas por su unión a los receptores, acoplándose a ellos y desplazando así a los agonistas, evitando o suprimiendo de esta manera, sus efectos. Los antagonistas más empleados son la Naloxona y la naltrexona.

Analgésicos opioides				
Agonistas puros		Antagonistas	A. parciales	Agonistas/antagonistas
<ul style="list-style-type: none"> Potentes 	Morfina	Naloxona	Buprenorfina	Pentazocina
	Oxicodona	Naltrexona		
	Fentanilo			
	Hidromorfona			
	Tapentadol			
	Petidina			
	Metadona			
<ul style="list-style-type: none"> Débiles 	Codeína			
	Tramadol			

Tabla I.3. Clasificación de los opioides según la afinidad por los receptores opioides

En la actualidad, se requiere el uso de analgésicos opioides para tratar el dolor moderado e intenso de forma adecuada. Todos los analgésicos opioides son agonistas de los receptores opioides μ , aunque difieren en sus características farmacocinéticas y potencia analgésica (25).

En España hay disponibles nueve fármacos agonistas μ : dos opioides débiles (tramadol y codeína), y siete opioides potentes (morfina, fentanilo, hidromorfona, metadona, oxycodona, tapentadol y buprenorfina), que cubren todas las vías posibles de administración y sistemas de liberación (inmediata y prolongada). Tabla I.3.

En la tabla I.4 se resumen las principales indicaciones terapéuticas de los opioides.

Indicaciones terapéuticas de los opioides	
Agonistas puros	
	Dolor agudo y crónico
	Diarrea
	Tos
	Analgesia durante la anestesia
	Edema agudo de pulmón
	Disnea en enfermos terminales
	Desintoxicación de opioides
Agonistas parciales	
Antagonistas	
	Dolor agudo y crónico
	Desintoxicación de opioides

Tabla I.4. Principales indicaciones terapéuticas de los opioides (26).

1.1.4.3. Efectos farmacológicos y reacciones adversas de los opioides.

Los EFECTOS FARMACOLÓGICOS de los opioides pueden dividirse en centrales y periféricos (26).

Algunos de los efectos disminuyen tras la administración repetida (tolerancia). La administración continuada puede producir adicción (lo que llamamos, dependencia a opioides).

✓ **Efectos centrales:**

- **Sedación.** La disminución del nivel de conciencia dependerá de la susceptibilidad del paciente. Dependiendo de la dosis, pueden producir estupor, sueño profundo y coma. Pueden empeorar, por lo tanto, el rendimiento psicomotor.
- **Euforia.** Reducen la ansiedad, con sensación de placer, bienestar euforia.
- **Analgesia.** La analgesia es el efecto terapéutico más importante de los opioides. Depende de la dosis. Los opioides reducen los componentes sensoriales y emocionales que posee el dolor. En los dolores producidos por desaferentización, sin embargo, no son útiles.
- **Depresión respiratoria.** Deprimen la actividad del centro respiratorio a nivel central. Reducen la sensibilidad al CO₂ y a la hipoxia. Disminuyen la frecuencia respiratoria, afectando al volumen minuto.
- **Supresión de la tos.** Inhiben el reflejo tusígeno, posiblemente afectando al conjunto de neuronas que dirigen los movimientos convulsivos de la tos.
- **Miosis.** La contracción de la pupila se debe a su acción desinhibitoria sobre el núcleo de Edinger-Wesphal del oculomotor (23). Este efecto persiste a pesar de la administración repetida y sirve para valorar el consumo reciente.

- **Náuseas y vómitos.** Se debe, por un lado, a la activación quimiorreceptora del área postrema y por otro lado, a la estimulación vestibular con el movimiento.

- **Acciones neuroendocrinas.** Actúan sobre el hipotálamo y la hipófisis, estimulando la producción de ACTH, GH, β -MSH y ADH e inhibiendo la producción de TSH y LH y FSH.

- **Otros efectos centrales.** Entre ellos se encuentran la hipotermia (por acción a nivel del tálamo), la hipertonia y la rigidez muscular.

✓ **Efectos periféricos**

- **Gastrointestinales.** Estas acciones tienen un componente central y otro periférico relacionado principalmente con los receptores μ . Clínicamente parece estreñimiento y aumento de presión en la vía biliar y en el esfínter de Oddi. Disminuye, además las secreciones biliares y pancreáticas.

- **Cardiovasculares.** Provocan hipotensión arterial al actuar sobre el centro vasomotor, provocando vasodilatación tanto arterial como venosa. Reducen pues, la precarga y la postcarga. También contribuye a este efecto la liberación de histamina.

- **Liberación de histamina.** Principalmente se produce enrojecimiento, sensación de calor y prurito intenso en cara y zona superior del tórax. Puede producir cierto grado de broncoconstricción.

- **Renales y urinarios.** Pueden producir retención urinaria por aumento del tono de músculo detrusor de la vejiga y del esfínter.

- **Otros.** Prolongan el trabajo del parto al reducir el tono uterino. Los opioides también producen inmunosupresión cuando se administran de forma mantenida.

Los EFECTOS INDESEABLES de los opioides están relacionados con sus efectos farmacológicos, dependen de la dosis y van a limitar su uso. (21).

- **Estreñimiento.** Es el efecto indeseable que aparece con más frecuencia cuando se administran opioides de forma mantenida. No presenta tolerancia, por lo que debe ser prevenido y tratado sistemáticamente.

- **Náuseas y vómitos.** La incidencia suele ser del 10 al 40 % sobretodo en los primeros días cuando se usan dosis moderadas o altas. Presenta tolerancia con cierta facilidad.

- **Sedación y deterioro cognitivo:** El grado de afectación y tolerancia depende de la susceptibilidad del paciente. Puede ser muy limitante y obligar a la retirada de la medicación.

- **Depresión respiratoria:** Si se titula de forma conveniente la dosis del opioide a las necesidades del paciente, no suele presentarse. Aparece cuando el paciente tiene problemas respiratorios de base o cuando se produce sobredosificación.

- **Mioclónías:** Depende de la dosis y se produce especialmente con la petidina, en la que puede añadirse el efecto de su metabolito activo, la norpetidina.

- **Retención urinaria:** Este efecto no es frecuente y se produce, sobretodo, tras analgesia raquídea y en varones de edad avanzada.

- **Efectos endocrinos:** Con la administración crónica de opioides se puede ver afectado el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal con reducción de la secreción de cortisol y el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal con la reducción de la secreción de FSH, LH, testosterona y estrógenos y un aumento de la prolactina.

- **Inmunosupresión:** la administración de opioides de forma crónica puede producir disminución de la respuesta inmunitaria.

- **Dependencia física:** que consiste en el síndrome de abstinencia que se produce cuando, en el tratamiento crónico con opioides, se interrumpe la administración de forma brusca o se añade un antagonista de los receptores μ .
- **Adicción:** que implica un proceso conductual y de búsqueda del opioide que le permita seguir sintiendo sus efectos.
- **Hiperalgnesia:** Se puede producir con el uso prolongado de opioides. Consiste en un estado peculiar con sensibilidad anómala al dolor y que no se debe a tolerancia, pues no mejora aumentando la dosis. Se cree que tiene que ver con la neurotransmisión del glutamato y su receptor NMDA.

EFECTOS FARMACOLÓGICOS		EFECTOS INDESEABLES
Centrales	Sedación Analgesia Euforia Supresión de la tos Miosis Depresión respiratoria Náuseas y vómitos Neuroendocrinos	Estreñimiento Náuseas y vómitos Sedación y deterioro cognitivo Depresión respiratoria Mioclonías Retención urinaria Supresión eje hipotálamo/hipofisario Inmunosupresión
Periféricos	Estreñimiento Hipotensión Enrojecimiento y prurito Retención urinaria Inmunosupresión Relajación uterina	Dependencia física Adicción Hiperalgnesia

Tabla I.5. Efectos secundarios de los opioides

1.1.4.4. Prácticas seguras con el uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico

En los últimos años han ido apareciendo recomendaciones en la gran mayoría de las sociedades científicas de los países desarrollados (27-33). Dividiendo el tratamiento en tres etapas (inicio, mantenimiento y retirada), se pueden resumir de la siguiente manera (27):

- **Inicio del tratamiento con opioides**

- Realizar una correcta anamnesis y una exploración física lo más exhaustiva posible, para identificar los enfermedades que puedan contraindicar el uso de opioides. Hacer especial hincapié en el uso de fármacos psicotrópicos y en la medicación simultánea.

- Evaluar el dolor: el tipo de dolor (nociceptivo, neuropático y/o mixto), la intensidad, la localización, los factores que lo acentúan o lo alivian y los tratamientos previos.

- Valorar la funcionalidad del paciente a corto y a largo plazo, teniendo en cuenta su capacidad cognitiva, el estrés emocional, el grado de actividad a nivel laboral o doméstico, el sueño y la calidad sexual.

- Sopesar las posibles contraindicaciones relativas al uso de opioides como son las enfermedades respiratorias, renales y hepáticas crónicas, los trastornos cognitivos o psicopatológicos y las dificultades sociales. Así mismo, descartar las contraindicaciones absolutas, como la adicción reciente a fármacos.

- Remitir al paciente Unidad de Tratamiento del Dolor en caso de dolor complejo de difícil manejo para poder abordarlo desde una perspectiva multidisciplinar.

- Informar al paciente y a sus familiares de las propiedades, efectos secundarios y buen uso de estos fármacos, debiendo estar ellos de acuerdo con toda la información.

- **Durante el tratamiento con opioides**

- El objetivo al prescribir el opioide es hallar la dosis que consiga una buena analgesia en el paciente, sin interferir en su funcionalidad, pudiendo ofrecer al paciente de este modo, una mejor calidad de vida.

- La prescripción del opioide debe ser con fórmulas de liberación inmediata para el dolor intermitente y de liberación modificada para el dolor continuo.

- Dosis de inicio o titulación: Se debe comenzar con la dosis más pequeña posible, pero siempre individualizando el tratamiento. Es imprescindible prevenir y tratar los efectos adversos más frecuentes, como estreñimiento, náuseas y vómitos.

- Ajustar la dosis de forma progresiva (25-30 %, aproximadamente en cada valoración) y se mantendrá la dosis mínima efectiva durante el mayor tiempo posible. Siempre se debe prescribir analgesia de rescate.

- El tratamiento con opioides en el DCNO no hay que considerarlo “de por vida”. Se debe controlar a los pacientes regularmente (se recomienda cada 2-3 semanas al inicio y cada 10-12 semanas cuando se estabilizan las dosis).

- **Retirada del tratamiento con opioides**

Debe plantearse la retirada de los opioides del tratamiento, cuando:

- No se haya conseguido el alivio del dolor o éste haya sido escaso.

- Cuando existen efectos indeseables no tolerables o que sea el propio paciente el que prefiera no seguir con el tratamiento prescrito.

- La retirada debe ser lenta y dependerá de la dosis y del tiempo de duración del tratamiento: debe retirarse, aproximadamente, el 25% de la dosis en cada visita (2-3 semanas).

1.1.5 Oxicodona/ Naloxona

La farmacoterapia sigue siendo una piedra angular del manejo del dolor, y entre los fármacos disponibles los opioides son los analgésicos más potentes.

1.1.5.1. *La disfunción intestinal inducida por opioides.*

A pesar de los conocimientos actuales que permiten un mejor empleo de los opioides en el tratamiento del dolor, es todavía un gran reto clínico obtener una adecuada analgesia minimizando o controlando a la vez los efectos adversos de estos medicamentos. Gran número de estos pacientes con dolor crónico continúan sufriendo importantes deficiencias en su calidad de vida (ya sea por falta de control del dolor o por los efectos indeseables de los analgésicos), que frecuentemente hacen fracasar el tratamiento (34).

El efecto analgésico de los opioides se ejerce principalmente activando los receptores opioides μ localizados en el sistema nervioso central (SNC)(35-37), mientras que las investigaciones realizadas para estudiar el origen de la disfunción intestinal inducida por opioides (DIO) parecen indicar que está producida predominantemente por la interacción del opioide y los receptores opioides μ situados en el tracto gastrointestinal (36, 38), lo que se traduce en una disminución del peristaltismo (39), junto con una reducción de las secreciones y un incremento de la absorción de fluidos en el intestino(40).

La asociación, en un mismo comprimido de un agonista opioide (oxicodona) y un antagonista con una biodisponibilidad sistémica muy baja (<3%): la naloxona. En esta preparación, ambos opioides se encuentran en una formulación de liberación retardada.

El control y valoración de la calidad de vida de los pacientes con DIO es esencial, y se han empleado múltiples herramientas para su evaluación. El Índice de Función Intestinal (BFI) es una herramienta que fue desarrollada específicamente y validada para medir la función intestinal en pacientes con DIO y puede ser un indicador de la calidad de vida. En los pacientes con dolor crónico de moderado a grave, los ensayos aleatorios han demostrado que la Oxicodona

asociada a naloxona (en un mismo comprimido) tiene una eficacia analgésica y de seguridad igual a la oxycodona por sí sola, pero con mejores resultados en cuanto a función gastrointestinal medida por BFI y en consecuencia, con mejoría en la calidad de vida (41).

Un abordaje para evitar la DIO sería utilizar opioides capaces de mantener la analgesia mediada por su unión a receptores situado en el SNC, evitando a la vez su efecto sobre los receptores periféricos del tracto gastrointestinal.

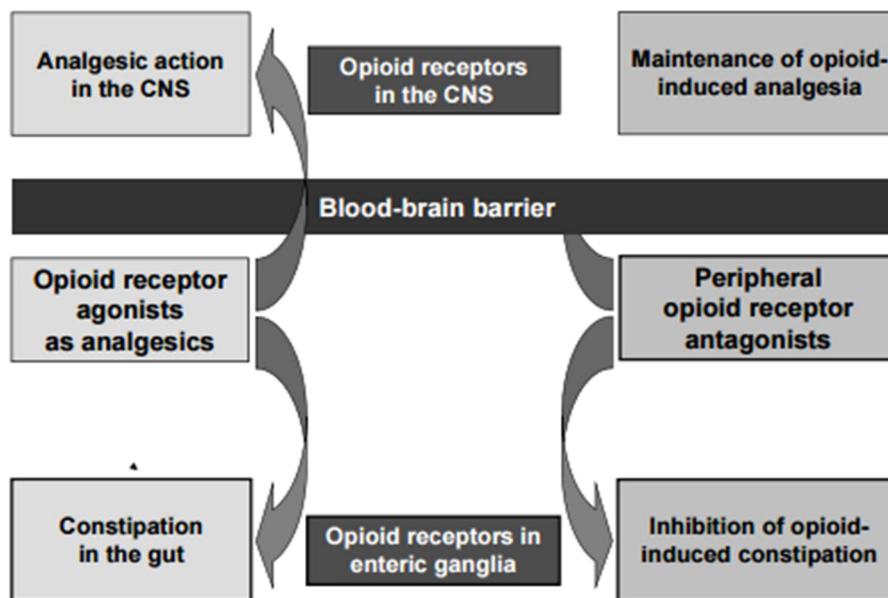


Fig. I.8 Ilustración esquemática de la acción de los antagonistas de los receptores opioides (42).

1.1.5.2. Oxycodona

La oxycodona es un opioide agonista puro que tiene afinidad por los receptores opioides μ , κ y δ del cerebro, la médula espinal y órganos periféricos como el tracto gastrointestinal. Ejerce su efecto analgésico uniéndose principalmente a los receptores opioides μ y probablemente κ (43, 44). Se absorbe fácilmente cuando se administra por vía oral y tiene una biodisponibilidad media de hasta el 87% (45). La biodisponibilidad de la oxycodona no se afecta significativamente por la ingesta de alimentos (46, 47) o la edad (47). Sus concentraciones plasmáticas presentan menor variabilidad que las de la morfina y, en consecuencia, presenta un efecto analgésico más predecible. Se estima que tras la ingesta oral de oxycodona de liberación prolongada (LP), aproximadamente el 75% es absorbida antes de llegar al colon (48).

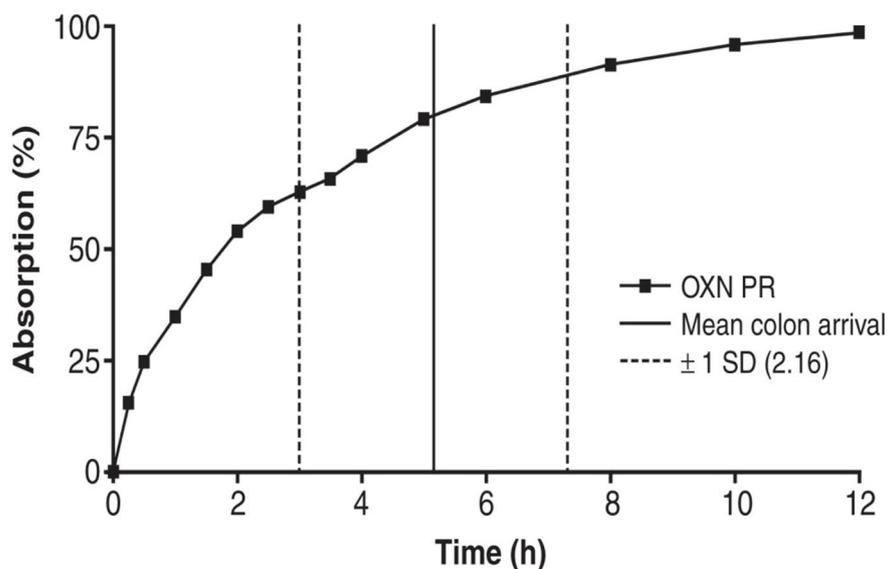


Fig. I.9. Curva de absorción-tiempo, tras la ingesta de oxycodona, a partir de OXN 20/10 mg (48).

La oxycodona se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) a noroxycodona y en menor medida por el CYP2D6 a oximorfona (49, 50) ambos se

metabolizan a noroximorfona (43). La oximorfona y la noroximorfona son metabolitos activos que se producen a bajas concentraciones y que debido a su escasa lipofilia tienen dificultad para acceder al sistema nervioso central (45, 49).

La oxicodona tiene una vida media en plasma de 3-5 horas, alcanzando la fase de equilibrio estable en el plazo de 24-36 horas (51) y se elimina sin metabolizar o en forma de metabolito no conjugado por la orina. Este fármaco está disponible por vía oral, tanto en formulaciones de liberación inmediata (LI) como de liberación prolongada (LP).

En la presentación LP, gracias a su fórmula galénica, presenta un patrón de absorción bifásico en el tubo digestivo con un pico inicial pequeño a los 37 minutos y un pico secundario mayor a las 6,2 horas. En la primera fase se absorbe el 38% de la dosis, y en la segunda el 62% restante, ofreciendo un rápido inicio de la analgesia en ≤ 1 h y alivio del dolor durante un periodo de 12 horas (39).

Existen múltiples trabajos y evidencia científica que demuestra la eficacia y la seguridad de la oxicodona en el tratamiento del dolor y que serán discutidas en el apartado “Discusión”.

Además, algunos datos sugieren que la oxicodona podría conseguir un alivio del dolor con un perfil diferente al de morfina y otros opioides. Se ha postulado que podría estar en relación a su efecto sobre los receptores opioides κ que participan en la modulación inhibitoria del dolor visceral, aunque este hecho no ha sido demostrado de forma definitiva en el hombre (52, 53).

La eficacia de la oxicodona está reconocida en la guía de la Federación Europea de Asociaciones de Neurología, en el tratamiento del dolor neuropático, en estudios en neuralgia postherpética y en neuropatía diabética, con un nivel de evidencia A (54). También está recomendada por la Asociación Europea de Cuidados Paliativos como una alternativa a la morfina en el tratamiento del dolor oncológico moderado o intenso (55) y ha demostrado ser eficaz en dolores mixtos con componente neuropático y nociceptivo.

1.1.5.3. Naloxona

La naloxona es un derivado semisintético de la morfina. Es un antagonista puro competitivo de los receptores opioides del SNC y periférico (56) y carece de actividad agonista intrínseca.

Debido a la gran afinidad por los receptores opioides y, al ser un antagonista competitivo, es capaz de desplazar a los agonistas de su lugar de unión. La afinidad que presenta por los receptores μ es superior a la que tiene por los receptores κ y δ . También se une a los receptores μ con mayor afinidad que la mayoría de agonistas opioides utilizados como analgésicos en la práctica clínica (57), con los que compite con superioridad por su unión con el receptor.

Cuando se administra por vía parenteral, el fármaco se distribuye ampliamente en los tejidos, alcanzando rápidamente el cerebro, debido a su elevada lipofilia. Administrado por vía intravenosa en pacientes que reciben agonistas opioides, revierte todos sus efectos farmacológicos al cabo de pocos minutos (58).

En ausencia de la administración de analgésicos opioides o de la liberación de péptidos opioides endógenos, la naloxona no presenta ninguna actividad farmacológica.

Cuando se administra por vía oral, la naloxona actúa localmente en el intestino y bloquea los receptores opioides intestinales (59). Posteriormente pasa a la circulación general y es transportada hasta el hígado, donde se sufre un elevado metabolismo de primer paso en el hígado, sobre todo por glucuronización, que se traduce en una biodisponibilidad sistémica insignificante (2%)(60).

La administración de naloxona oral permite, por tanto, el bloqueo selectivo de los receptores opioides del intestino, sin bloquear los receptores del SNC, ya que es degradada prácticamente en su totalidad en el hígado, antes de alcanzar el SNC.

La naloxona tiene un buen perfil de seguridad, demostrado a largo plazo, y se considera segura en un rango amplio de dosis (61). Se ha llevado a cabo varios estudios que han evaluado la capacidad de la naloxona oral para reducir el estreñimiento inducido por opioides (59, 62).

1.1.5.4. *Combinación de Oxycodona y Naloxona (OXN)*

Recientemente se ha desarrollado una combinación de oxycodona y naloxona en un comprimido oral único, que permite el abordaje del tratamiento del dolor crónico manteniendo las ventajas de la analgesia proporcionada por el agonista opioide y evitando la disfunción intestinal al impedir la activación de los receptores opioides intestinales.

Se han desarrollado cuatro presentaciones de la combinación oxycodona/naloxona, que ha recibido la aprobación europea para el control del dolor crónico intenso (63). Los comprimidos presentan siempre una relación de dosis oxycodona/naloxona de 2 a 1, es decir, 5/2,5 mg; 10/5 mg; 20/10 mg y 40/20.

1.1.5.5. *Mecanismo de acción de la oxycodona/naloxona*

El mecanismo de acción de oxycodona/naloxona se basa en tres puntos clave:

- Liberación controlada de forma paralela y durante 12 horas, tanto de la oxycodona como de la naloxona (64).
- Afinidad superior de naloxona respecto a oxycodona por los receptores opioides (57).
- Marcado metabolismo de primer paso hepático de la naloxona (60). Una vez que la oxycodona alcanza el torrente circulatorio, llega al SNC tras atravesar la barrera hematoencefálica, y logra su potente efecto analgésico a través de la activación de los receptores opioides en el SNC ya que tal y como se ha comentado, la naloxona no contrarresta el efecto analgésico de oxycodona LP debido a su alto metabolismo de primer paso hepático.

En resumen, la oxycodona de liberación prolongada proporciona el efecto analgésico deseado gracias a su activación de los receptores opioides en el SNC, mientras que la naloxona evita el desarrollo de la disfunción intestinal inducida por opioides sin reducir la analgesia (al bloquear los receptores opioides del tracto gastrointestinal, antes de ser metabolizada en el hígado).

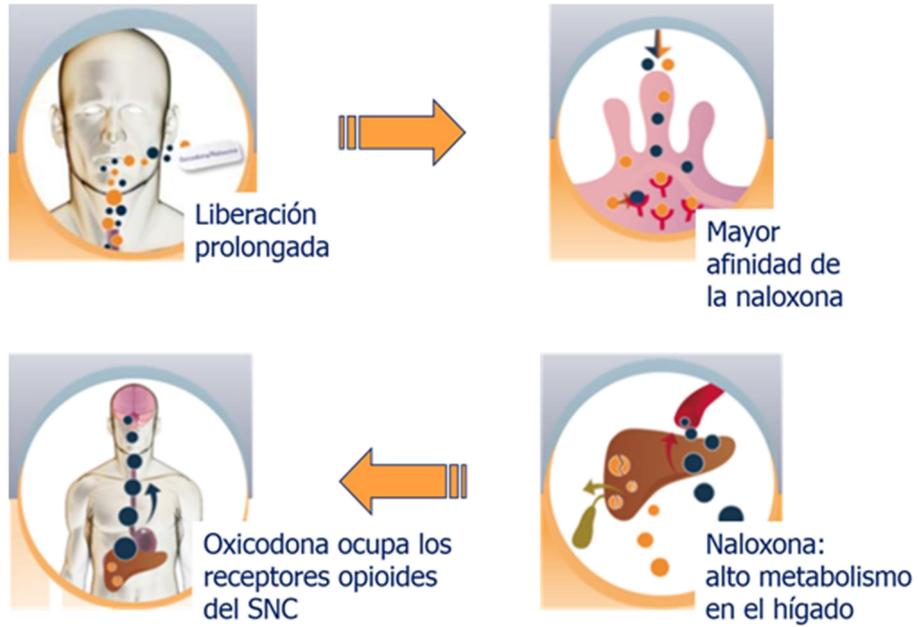


Fig. I.10. Mecanismo de acción de oxycodona LP / naloxona LP (60)

1.1.6 Guías de práctica clínica para el uso de oxicodona

La Sociedad Española del Dolor (SED), en el año 2015 elaboró las Guías Clínicas de prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico, con un apartado particular para el manejo con oxicodona, que se puede resumir en los siguientes puntos (33):

- Prescribir únicamente oxicodona oral en pacientes con dolor crónico intenso. No son indicaciones el dolor agudo o el dolor postoperatorio.

- Establecer la dosis inicial o titular la dosis dependiendo de si el paciente ha estado en tratamiento previo con opioides o no. Los comprimidos de oxicodona de 5 mg de liberación retardada son adecuados para titulación. En pacientes naïve de opioides la dosis inicial no debe exceder los 20 mg al día. En pacientes con tratamiento previo se debe calcular la dosis equivalente con oxicodona.

- Revisar previamente que se cumplen todos los criterios de indicación de tratamiento con oxicodona, sobretodo la ausencia de enfermedades o factores que contraindiquen su uso u obliguen a la valoración del riesgo-beneficio.

- Realizar previamente, una anamnesis y una historia completa, recabando información sobre tratamientos previos que esté tomando el paciente y puedan interactuar farmacológicamente, sobretodo con los inhibidores del citocromo CYP3A4 porque su uso concomitante produce efectos depresores aditivos.

- Si se prescribe la solución oral concentrada, se debe indicar la dosis en miligramos para no confundir entre miligramos y mililitros.

- Prescribir la oxicodona oral con el nombre comercial, además del genérico, y especificar el tipo de liberación en letras mayúsculas (de liberación rápida o retardada), dando instrucciones detalladas al paciente y a la familia.

1.2 EL EQUILIBRIO

1.2.1 Generalidades

Los trastornos del equilibrio son patologías que se presentan muy frecuentemente en la consulta tanto del médico de atención primaria como del especialista. Es muy prevalente en la población adulta, alrededor de un 30% habrá sufrido episodios de vértigo antes de los 65 años. A la alta prevalencia se añade el problema que supone su relación con las caídas en los pacientes añosos y sus consecuencias tanto económicas (el 24% necesitarán asistencia en urgencias, con un 5% de fracturas, sobretodo de fémur), como sociales (con pérdida de autonomía del paciente por miedo a nuevas caídas). (65).

1.2.2 Bases fisiológicas del equilibrio y la postura

El equilibrio es el sistema fisiológico que nos hace mantener una adecuada postura corporal tanto en reposo como en movimiento. La posición erecta es fundamental para el ser humano. Sin embargo, es una posición inestable, pues el centro de gravedad queda muy por encima de la base de sustentación (66). Gracias al sistema del equilibrio evitamos las caídas logrando mantener el centro de gravedad dentro de la base de sustentación (67).

El mantenimiento del equilibrio supone la coordinación entre un sistema de entrada de información sensorial, compuesto por las aferencias vestibulares, visuales y propioceptivas, el cual interactúa con el SNC que incorpora un procesador primario (el complejo nuclear vestibular) y un procesador adaptativo (el cerebelo), y un sistema de salida motora, compuesto principalmente por los movimientos oculares para mantener la mirada y los movimientos de los grupos musculares para mantener la postura (68) (fig. I.11A).

Ortuño, en su tesis doctoral (69), resume la contribución de cada uno de los sistemas por separado. De esta forma:

El **sistema vestibular** es clave para mantener el equilibrio en bipedestación (66). Es responsable de nuestro sentido subjetivo de movimiento y de orientación espacial. Detecta el movimiento de la cabeza en el espacio, y a su vez genera reflejos que son cruciales para nuestras actividades diarias, como la estabilización del eje visual de la (mirada) y el mantenimiento de la cabeza y de la postura del cuerpo (70).

La **información visual** de la relación de las diferentes partes del cuerpo entre sí y su relación con el medio que las rodea contribuye al mantenimiento del equilibrio en una posición determinada y durante el movimiento. Ésta es captada a través de los ojos y procesada a nivel cerebral gracias al sentido de la vista.

El **sistema somatosensorial** detecta la posición, la tensión y el movimiento musculoesquelético a través de receptores mecánicos situados en la profundidad de articulaciones, músculos y tejido conectivo. Esta información es captada y transmitida a la corteza cerebral a través de los cordones posteriores medulares, haciéndose consciente. (71).

El **SNC** procesa e integra toda la información aportada por las aferencias sensoriales (vestibulares, visuales y somestésicas) que llega a un procesador primario que son los núcleos vestibulares, para después sufrir un proceso de adaptación en el cerebelo. Se elabora finalmente una respuesta visual y una respuesta motora con el fin de mantener a mirada estable y controlar la postura corporal.

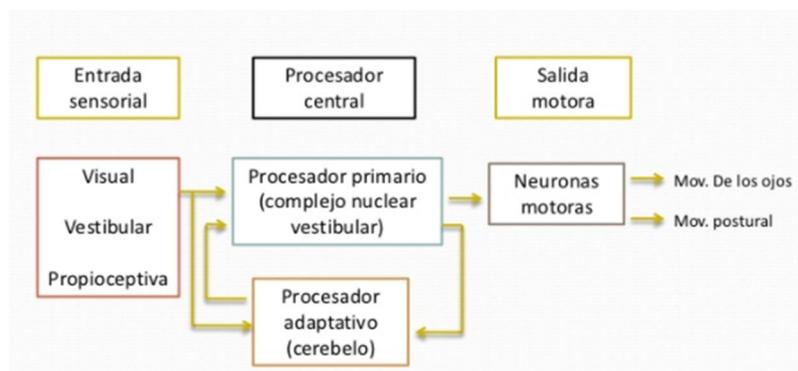


Figura I.11A. Esquema de las bases fisiológicas del equilibrio

El sistema del equilibrio en el cuerpo humano se comporta como un sistema de control (72) (fig. I.11B). La entrada de la información sensorial (fundamentalmente visual, somatosensorial y vestibular), se procesa en el SNC y se ejecutan las salidas que cumplen dos grandes grupos de funciones:

- 1) **Movimientos oculares**, que incluye toda una serie de vías nerviosas cuya función es estabilizar la imagen en la retina, como el reflejo vestibulo-ocular, que estabiliza la mirada y garantiza la visión clara durante las actividades de la vida diaria (70). Estos reflejos se evalúan mediante la electro/videonistagmografía, que son pruebas que topografían y cuantifican las alteraciones funcionales.
- 2) **Control postural**, a través de reflejos vestibulo-espinales que están destinados al mantenimiento de la postura y al control de la marcha. Para medir el equilibrio postural se emplea la posturografía, que efectúa las mediciones del centro de presión de la masa corporal (COP) en una plataforma dinamométrica estática o dinámica.

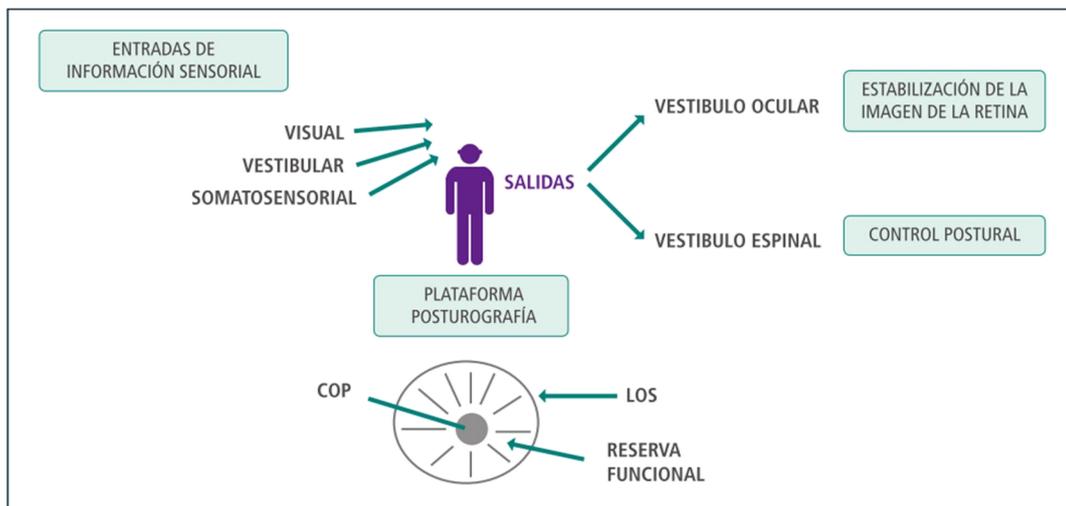


Fig. I.11B. Bases fisiológicas del equilibrio y la postura (72).

Así mismo, Suárez et al (72) señalan el valor de la posturografía para la evaluación y el seguimiento de los pacientes con alteraciones del equilibrio. Se describen los parámetros básicos para entender la posturografía (figura I.11B):

1) El límite de Estabilidad (LOS) se define como la máxima excursión del centro de gravedad (COP) estando el sujeto parado y llevando su cuerpo en todas las direcciones anteroposteriores (AP) y mediolaterales (ML) sin levantar los pies de la plataforma, oscilando únicamente con los movimientos de las articulaciones de los tobillos (72). Representa el perímetro más ajustado de las distintas posiciones del centro de gravedad (73).

El LOS es similar entre distintos individuo, porque la altura y el tamaño de los pies covarían. Los LOS teóricos son, aproximadamente, 12.5 ° en el límite AP y 16 ° en el ML (73).

2) El **área de oscilación** del COP (en negro en la figura I.11B).

3) El área que queda entre el límite de estabilidad y el centro de gravedad (rayado en la figura I.11B) se denomina **reserva funcional**, ya que es el espacio en el cual el COP puede oscilar sin que signifique para el sujeto riesgo de caída (72).

4) El mantenimiento de la postura durante la deambulación o sedestación representa nuestra habilidad para mantener el **centro de gravedad** (COP) dentro de la base de soporte a pesar de influencias desestabilizantes como la gravedad u otros vectores de fuerza. Evitamos la caída mediante continuos ajustes del COP, con diferentes estrategias de movimiento, que varían dependiendo de la intensidad del estímulo desestabilizador y de los límites de estabilidad (72).

5) La base de soporte es el área de contacto entre nuestros pies y la superficie del suelo. La relación entre el COP y la base de soporte varía durante las actividades diarias, tales como la deambulación o sedestación. (73).

6) Las estrategias de movimiento. Debido a que tres articulaciones separan nuestro centro de gravedad de la base de soporte, existen diversos patrones de

movimientos que pueden provocar desplazamientos del centro de gravedad, como son la estrategia de tobillo, cadera y rodilla.

- ✓ La estrategia de tobillo rota el cuerpo alrededor de ésta articulación, y es más efectiva cuando la base de soporte es firme y los movimientos del centro de gravedad son lentos y están dentro de los límites de estabilidad.
- ✓ La estrategia de cadera concentra los movimientos alrededor de dicha articulación, y se genera cuando la base de soporte es pequeña o cuando el centro de gravedad se mueve rápidamente al límite de los límites de estabilidad.
- ✓ En aquellos casos en los que el centro de gravedad sobrepasa los límites de estabilidad, el único mecanismo posible para evitar la caída, es dar un paso o un traspie (73).

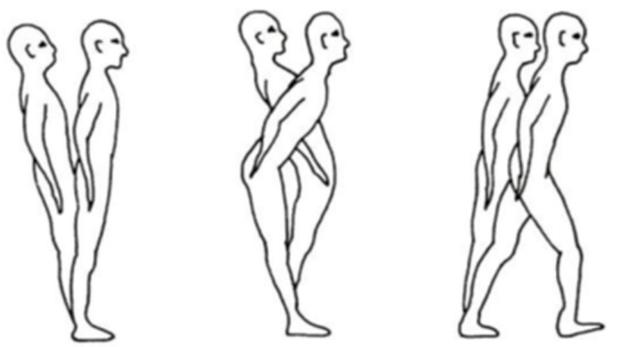


Fig. I.12. Estrategias de movimiento

1.2.3 Posturografía

1.2.3.1. Introducción

La **Posturografía** se basa en el estudio del equilibrio y la postura mediante el empleo de plataformas dinamométricas (74).

Se basa en la premisa de que las oscilaciones del centro de gravedad son un reflejo de la inestabilidad del paciente (75).

Consiste en el registro de los movimientos oscilatorios del centro de presiones (COP), colocado el paciente en bipedestación y con condiciones crecientes de complejidad, sobre una plataforma dinamométrica que detecta y cuantifica las fuerzas horizontales y verticales. La información adquirida se procesa informáticamente dando como resultado las coordenadas del centro de presiones (COP), que son una buena estimación del centro de gravedad del paciente (74-78).

Son varios los parámetros que se evalúan derivados de las coordenadas del COP: la posición media, la trayectoria en el eje anteroposterior y mediolateral, la variación de su posición en función del tiempo. En resumen, son medidas de la oscilación postural o balanceo que reflejan el estado de equilibrio postural del sujeto (77).

El estudio instrumental del equilibrio postural ha ido evolucionando desde las plataformas estáticas a los modernos sistemas de posturografía computerizada.

La **Posturografía Estática** utiliza plataformas dinamométricas “fijas” para medir el balanceo postural del paciente, registrando las oscilaciones del centro de presión sobre la misma (79).

Inicialmente se utilizó el test de Romberg como condición de medida (con los ojos abiertos y cerrados), pero progresivamente se han ido incluyendo distintos test con grado creciente de dificultad.

Se han empleado distintos sistemas para dificultar las condiciones de las aferencias sensoriales. Algunos ejemplos, son:

- La distorsión de la información visual utilizando “cúpulas de conflicto visual” (80) que pretenden crear una situación de “visión estabilizada” al proporcionarse una información visual errónea que no se corresponde con la información somestésica y vestibular (81, 82).
- La distorsión de la información propioceptiva del tobillo utilizando colchones de espuma (83, 84).
- La distorsión de la información vestibular, realizando las pruebas con retroflexión del cuello (83, 85, 86).
- Combinación de varias pruebas.

La **Posturografía Dinámica** utiliza plataformas dinamométricas “móviles”, pues son capaces de trasladarse con movimientos horizontales, angularse adelante/detrás o rotar alrededor de un eje colineal con los tobillos (79).

La posturografía dinámica evalúa la capacidad del paciente para integrar los tres sistemas de aferencias sensoriales del equilibrio (visual, vestibular y somestésica), cuantificando la contribución relativa de cada uno de ellos, creando situaciones de conflicto sensorial para lograr aislar o reducir la aportación del resto (73).

El “Gold Standard” de las técnicas del estudio del equilibrio postural es la Posturografía Dinámica Computerizada (PDC) o Equitest[®], que está aceptado por la Academia Americana de Neurología como “un método clínicamente útil para el estudio del equilibrio humano, que aísla y cuantifica los componentes sensoriales y motores que contribuyen al mantenimiento del control postural y permite valorar la integración sensoriomotora tanto en sujetos normales como en aquellos con déficit de equilibrio” (87).

Se han ido desarrollando otros modelos de posturografía, como el sistema SPS[®] de Synapsys, que aunque no muestren información equivalente con la PDC, sí que son muy útiles en la valoración del paciente con alteraciones del equilibrio.

1.2.3.2. Aplicaciones y limitaciones de la posturografía dinámica

- Riesgo de caída en población anciana. La posturografía permite identificar en ancianos la población con mayor riesgo de caídas (69).

- Déficits vestibulares. Aunque la posturografía no permite identificar patología vestibular por sí, puede ayudar a orientar diagnósticos. Se han identificado patrones de disfunción responsables de dificultades en el uso de diferentes informaciones sensoriales, pero que no son propiamente diagnósticos.

- Déficits de equilibrio central. Aunque la posturografía es menos sensible que la videonistagmografía (VNG) en identificar patología vestibular periférica, sí puede dar información significativa sobre ciertas patologías centrales.

- Valoración de patrones afisiológicos. La posturografía permite identificar patrones afisiológicos (ansiedad, alteraciones psiquiátricas y simuladores). Son patrones erráticos en todas las condiciones, con resultados peores en las condiciones fáciles respecto a las difíciles o respuestas exageradas a pequeñas perturbaciones sensoriales.

- Tratamiento y monitorización en rehabilitación vestibular. El diseño de ejercicios ajustados a los déficits del paciente permite aumentar la estabilidad del mismo mediante ejercicios de sustitución y adaptación. La posturografía también nos permite cuantificar la evolución del paciente tras un protocolo de rehabilitación.

A pesar de ser una exploración de gran utilidad para la valoración funcional de pacientes con desequilibrio o inestabilidad, el análisis instrumental mediante posturografía presenta varios **inconvenientes o limitaciones** (65):

- El coste de los equipos con frecuencia es elevado y se requiere entrenamiento del personal que realiza la exploración.

- Existe escasa normalización de los datos entre los distintos laboratorios (76). Además, precisan un espacio físico amplio para la ubicación del posturógrafo y un tiempo prolongado para la realización de la exploración (69).

- Las plataformas de estabilimetría estudian el equilibrio del sujeto en posición de pie, por lo que los pacientes que no pueden mantener esta posición durante un tiempo mínimo no pueden ser evaluados por esta técnica. También resulta dificultosa la exploración en pacientes con trastornos globales de las funciones superiores (76).

- No existe acuerdo en el valor de ciertos índices posturales obtenidos por posturografía (76).

- No tiene valor diagnóstico nosológico ni topográfico: la posturografía sólo puede detectar capacidad funcional, y es incapaz de hacer un diagnóstico nosológico o de localización lesional. No obstante, a pesar de no servir para el diagnóstico, da una información útil y complementaria a la que ofrece la electro o la videonistagmografía (69).

1.2.3.3. Conclusiones.

Cada vez más, la posturografía viene a formar parte de investigaciones funcionales dirigidas a identificar y evaluar problemas de equilibrio.

La posturografía no puede utilizarse por sí sola para formar un diagnóstico cualquiera que sea el equipo utilizado, incluso los más sofisticados. No es, en modo alguno, capaz de dar ninguna información topográfica relativa a modificaciones fisiológicas o deterioro patológico en los mecanismos de control de postura y equilibrio.

Es útil tener en cuenta que la posturografía no puede sustituir a ningún tipo de investigación vestibular, ya que se trata de una función altamente integrada con múltiples entradas neurosensoriales, mientras que las aferencias vestibulares son sólo una de las entradas que alimentan el sistema postural.

II - JUSTIFICACIÓN

II - JUSTIFICACIÓN

La oxicodona es un potente analgésico opioide ampliamente utilizado en los pacientes con dolor crónico. Desconocemos si puede tener efecto sobre el equilibrio de los pacientes con dolor crónico al introducirlo como nuevo tratamiento a dosis de inicio, y si así fuera, cómo afectaría en el control postural, el tratamiento prolongado en el tiempo.

III - OBJETIVOS

III - OBJETIVOS

Nuestra hipótesis de trabajo es que el equilibrio de los pacientes con dolor crónico se ve afectado con la introducción de un opioide potente en su tratamiento. Esta alteración sería mayor al inicio del tratamiento y se corregiría con la terapia mantenida.

Para averiguarlo, se plantean los siguientes objetivos científicos:

1. Estudiar la influencia de la dosis de titulación de oxicodona/naloxona en el equilibrio postural de los pacientes con dolor crónico, medido con posturografía, y si así fuera, cómo afecta al equilibrio, el mantenimiento de esta medicación en el tiempo.
2. Estudiar la influencia de las características basales del paciente en la modificación del riesgo de caída tras la administración del fármaco.
3. Estudiar si existe modificación en el dolor tras el tratamiento con oxicodona/naloxona a dosis de titulación.
4. Estudiar la influencia de las características basales del paciente en la modificación del dolor tras la administración del fármaco.
5. Averiguar si existe relación entre la mejoría en el dolor y tener mayor riesgo de caída tras tomar la medicación.

IV - MATERIAL Y MÉTODO

IV - MATERIAL Y MÉTODO

4.1. PACIENTES

4.1.1 Población

Se realizó un estudio observacional prospectivo, no aleatorizado, de una serie de casos, los pacientes con dolor crónico que precisaron iniciar tratamiento con oxicodona/naloxona a dosis de titulación, en la Unidad de Tratamiento del Dolor del Hospital Universitario “Los Arcos del Mar Menor” (HULAMM), durante el periodo comprendido entre Abril de 2015 y Enero de 2017.

El total de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fue 52, de los cuales se analizaron 45 pacientes que lograron concluir los protocolos del estudio.

La distribución por sexos de los pacientes fue de 29% varones y 71% mujeres. La edad media fue 54,8 años (DT 13,13 años) con un rango de 28-79 años.

4.1.2 Ámbito de estudio

El Área de Salud VIII pertenece a la red asistencial pública de Servicio Murciano de Salud (SMS) y da cobertura a la zona del Mar Menor, de la Comunidad Autónoma de Murcia.

Provee de atención sanitaria hospitalaria y primaria a los municipios de San Javier, Los Alcáceres, San Pedro del Pinatar Y Torre Pacheco, cuya población censada era de 103.615 habitantes a 1 de Enero de 2016 (fig. IV.1)



Fig. IV.1. Mapa del Área VIII de Salud de Murcia

La Unidad de Tratamiento del Dolor (UTD), pertenece al Servicio de Anestesia y Reanimación del hospital y ha experimentado un gran crecimiento.

El gran desarrollo de esta Unidad es a partir del año 2010 con la apertura del nuevo HULAMM, en el que la UTD ha organizado su actividad, programado quirófanos para técnicas analgésicas y desplegado su conocimiento en el ámbito hospitalario y en AP.

RESUMEN ACTIVIDAD POR TIPO Y AÑO				
Tipo	Primera	Sucesiva	Técnica	Total
2006	12	11		23
2007	94	168		262
2008	89	276	74	439
2009	132	313	30	475
2010	251	582	124	957
2011	244	728	154	1126
2012	246	793	193	1232
2013	306	775	330	1411
2014	177	289	156	622
Total	1551	3935	1061	6547

Tabla IV.1. Población asistida en UTD

El año 2010, en la tabla IV.1, muestra las cifras de consultas sólo en los 6 primeros meses. No se encuentran aún, datos disponibles del periodo de tiempo que comprende este estudio.

4.2. MÉTODO ANALÍTICO

4.2.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, no aleatorizado, de un solo grupo pretest-postest, de una serie de casos, los pacientes con dolor crónico tratados de forma ambulatoria en la consulta de la Unidad de Tratamiento del Dolor, por un solo investigador.

Los pacientes que fueron incluidos en el estudio tras la primera visita a la UTD, precisaron dosis de inicio de oxicodona/naloxona de efecto prolongado y cumplieron los criterios de inclusión especificados en los siguientes apartados, con un periodo mínimo de seguimiento de 1 mes (fin de seguimiento 31 de Enero de 2017).

4.2.2 Selección

4.2.2.1. Criterios de inclusión

- Dolor de más de tres meses de evolución.
- Dolor severo o dolor moderado con fracaso de tratamientos convencionales con mórficos menores.
- Estabilidad psicológica: a) ausencia de abuso de alcohol o drogas y b) ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), retraso mental, trastornos secundarios del comportamiento alimentario (bulimia, nerviosa).
- Ausencia de criterios de exclusión.
- Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento.
- Consentimiento informado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita).

4.2.2.2. Criterios de exclusión

En cada uno de los protocolos del estudio se tendrán en cuenta una serie de criterios de exclusión:

Protocolo Basal

- Embarazo y lactancia
- Presencia de hepatopatías graves.
- Presencia de enfermedad pulmonar severa.
- Presencia de insuficiencia renal severa.
- Presencia de patología psiquiátrica: a) retraso mental moderado, grave o profundo, b) presencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, trastornos psicóticos), c) trastornos relacionados con la adicción a sustancias y/o alcohol, d) trastornos límites de la personalidad.
- Otras patologías orgánicas graves que contraindiquen el uso de opioides.
- Pacientes en tratamiento con otros opioides mayores.
- Pacientes que precisen de rescates con opioides mayores de liberación rápida.
- Patología dolorosa que impida realización técnica de la posturografía.
- Estado físico del paciente que impida la realización técnica de la posturografía.
- Incapacidad para marcha o mantener postura erecta.
- Deterioro cognitivo con incapacidad para comprender las condiciones del estudio.
- Incomprensión de adhesión a las normas de seguimiento tras el inicio de la medicación.

Protocolo tras inicio de medicación

- Pacientes que han abandonado tratamiento por reacciones adversas.
- Pacientes que han abandonado tratamiento por ineficacia en el control del dolor.
- Pacientes que han aumentado medicación por voluntad propia o de otro médico distinto del examinador.
- Pacientes que han asociado o sustituido el tratamiento por otros opioides mayores de liberación prolongada.
- Pacientes que han asociado opioides mayores de liberación rápida.
- Pacientes que han introducido medicación coadyuvante o que pueda interferir en los resultados del estudio.
- Imposibilidad de realizar la posturografía por empeoramiento de las condiciones físicas del paciente.

Protocolo a los 30 días

- Pacientes que han abandonado tratamiento por reacciones adversas.
- Pacientes que han abandonado tratamiento por efectos secundarios.
- Pacientes que han abandonado tratamiento por ineficacia en el control del dolor.
- Pacientes que han aumentado medicación por voluntad propia o de otro médico distinto del examinador.
- Pacientes que han asociado o sustituido el tratamiento por otros opioides mayores de liberación prolongada.
- Pacientes que han asociado opioides mayores de liberación rápida.
- Pacientes que han introducido medicación coadyuvante o que pueda interferir en los resultados del estudio.
- Imposibilidad de realizar la posturografía por empeoramiento de las condiciones físicas del paciente.

4.2.3 Procedimiento

Una vez seleccionado el paciente candidato al estudio, que cumpla los criterios de inclusión, y después de haber recibido toda la información oral y escrita y firmado el consentimiento informado, se realizan tres protocolos por paciente:

4.2.3.1. Protocolo basal

Se realiza una anamnesis detallada y exploración física de los pacientes candidatos a iniciar tratamiento con oxicodona/naloxona y se completa un cuestionario de estudio que incluirá datos demográficos y antropométricos, motivo de consulta, las enfermedades concomitantes, tratamientos previos, diagnóstico, encuesta con las características del dolor, escalas de dolor, y encuesta del equilibrio.

Datos demográficos

Se ha registrado el número que supone el paciente en el estudio, el nombre y apellidos, su número de historia clínica, **edad** y **sexo**.

Medidas antropométricas

Se han tenido en cuenta los siguientes parámetros que se han determinado con el siguiente material antropométrico:

- **Peso** que se ha medido con una báscula que mide el peso con un rango entre 0-150 Kg, digital y con una precisión de 50gr.

- **Altura** que se ha medido con un tallímetro/estadiómetro que mide la talla del paciente descalzo, de pie, con el cuerpo erguido en máxima extensión y con la posición de la cabeza en aquella en la que el meato auditivo y el borde inferior de la órbita estén en un plano horizontal, ubicándose de espaldas con los pies y las rodillas juntas.

- **IMC** que se ha calculado a través de la división de los datos antropométricos de peso corporal (kg) y de la altura (m²) ([peso (kg)/ altura (m)²]).
- **Tamaño del pie** que se ha medido con la ayuda de un posicionador para los pies, que se coloca sobre la plataforma estática del posturógrafo siguiendo las marcas azules de la etiqueta autoadhesiva, y pidiendo al paciente que se suba a la plataforma con el espacio adecuado entre los talones y un ángulo de 30 grados tal y como se indica en el dibujo de la etiqueta (figura IV.2). De éste modo, se puede quitar el posicionador para los pies y anotar el tamaño de pie del paciente en cuestionario basal y en su ficha del posturógrafo. El tamaño incluye desde XXS, XS, S, M, L, XL y XXL.

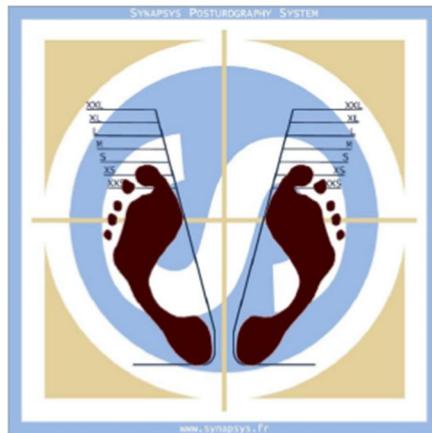


Fig. IV.2. Posición de los pies

ENCUESTA DEL DOLOR

La anamnesis en un paciente con dolor crónico es el pilar fundamental para realizar la valoración clínica.

El perfil del paciente con dolor crónico suele ser complejo. Además suele asociar múltiples problemas médicos, alteraciones psicosociales y polifarmacia. Todo ello exige realizar una anamnesis pormenorizada, donde figuren los antecedentes personales y familiares, el tratamiento actual y los tratamientos previos realizados por el cuadro doloroso, una adecuada evaluación de las características del dolor y su repercusión sobre las actividades cotidianas, la actividad laboral, el estado emocional y las relaciones socio-familiares entre otras.

Antecedentes personales

- Alergias medicamentosas conocidas o efectos adversos a fármacos analgésicos previamente usados.

- Hábitos tóxicos y abuso de sustancias (tabaco, alcohol, drogas, opioides, anfetaminas, etc.), ya que la presencia de antecedentes de adicciones puede conllevar peor pronóstico. En personas con antecedentes de abuso de opioides, estos fármacos deben utilizarse con mucha cautela.

- Exposición a toxinas o a tratamientos farmacológicos.

- También el tratamiento con radioterapia puede relacionarse con cuadros de dolor.

- Toda enfermedad concomitante previa, preguntada por órganos y sistemas (patología cardiovascular, respiratoria, hepática y digestiva, renal y neurológica) incluidas otras enfermedades dolorosas, así como intervenciones quirúrgicas y accidentes, con las secuelas correspondientes si se hubieran producido, y su cronología.

- Períodos de discapacidad y bajas laborales, con fecha, duración y secuelas.

Tratamiento actual y previo

- El tratamiento que el paciente está realizando en el momento de la recogida de los datos, tanto analgésico como de otras patologías, con sus dosis y pautas correspondientes, así como posibles efectos secundarios que puedan estarse produciendo.
- Es importante que quede reflejado el tratamiento analgésico previo que haya realizado el paciente, indicando la dosis y pauta, la duración, el grado de alivio del dolor que el paciente consiguió y las reacciones adversas presentadas.
- También se revisan las técnicas o procedimientos realizados para el alivio del dolor, así como el tratamiento rehabilitador.

Para el tratamiento del dolor clasificamos los fármacos analgésicos en función de su utilización terapéutica habitual (88).

Así, hablaremos de:

- *Analgésicos primarios* refiriéndonos a los fármacos que actúan como inhibidores de la ciclooxigenasa y a los que actúan sobre los receptores opioides (débiles y potentes).
- *Analgésicos secundarios* que se desarrollaron inicialmente para indicaciones distintas a las del dolor. Es interesante destacar que algunos de estos fármacos se emplean actualmente como analgésicos primarios en dolores específicos, y como secundarios, en otros procesos que van acompañados de dolor. La razón fundamental para introducir fármacos secundarios es equilibrar mejor la eficacia y los efectos adversos.
- *Coadyuvantes* son aquellos fármacos que se emplean para contrarrestar los efectos indeseables de los analgésicos (como los inhibidores de la bomba de protones o los laxantes) o para potenciar el efecto analgésico sin que posean tal efecto *per se* (por ejemplo reduciendo la ansiedad o mejorando la calidad del sueño).

Tabla IV.2. Anamnesis Basal (1).	
Características	Interrogatorio
Datos demográficos	Paciente número Nombre y apellidos Nº de Historia Clínica Edad Sexo
Datos antropométricos	Peso Talla IMC Tamaño del pie: XXS, XS, S, M, L, XL, XXL
Motivo de consulta	Lumbalgia Cervicalgia Cefalea Poliartrosis Dolor en MMSS Dolor en MII Tórax/Abdomen Otros
Enfermedades concomitantes	Cardiovascular Respiratoria Hepática y Digestiva Renal SNC Otra
Tratamientos previos - Primarios (Paracetamol, AINES, opioides débiles, opioides mayores). - Secundarios (benzodiazepinas, antidepresivos, antiepilépticos, corticoides, anestésicos locales, capsicina). - Coadyuvantes (protectores de estómago, laxantes, sedantes).	Antidepresivos Neurolépticos Ansiolíticos AINEs /Paracetamol Tramadol/Codeína Mórficos Otros
Diagnósticos	Hernia Discal Estenosis de canal Sd. Espalda Fallida Espondiloartrosis Poliartrosis Neuropatía Oncológico Otros

Características clínicas del dolor

La descripción de las características del dolor es la parte fundamental de la anamnesis, por lo que se debe hacer pormenorizadamente. En la tabla IV.3 se exponen los diversos aspectos sobre los que se ha interrogado al paciente (89).

Localización

La localización exacta del dolor y su irradiación o extensión se ha realizado a través de la descripción verbal del paciente o bien a través de su señalización en un dibujo o diagrama corporal, más útil en pacientes que tienen dificultad para expresarse verbalmente.

En cuanto a su localización, el dolor puede ser:

- Localizado. El paciente señala con claridad una zona circunscrita
- Difuso. El paciente no es capaz de señalar una zona concreta, sino un área amplia.
- Irradiado. El dolor es congruente con el territorio de inervación del nervio afectado o el dermatoma correspondiente.
- Referido. El dolor se percibe a distancia de su origen.

Cronología

Es preciso conocer las características temporales del dolor, como comienzo, duración y variación a lo largo del día. Hay que preguntar si el dolor es continuo o intermitente, si tiene un patrón episódico y si se caracteriza por un aumento o disminución progresivos o bruscos.

En relación a la duración del dolor, se establece una clasificación que distingue el dolor agudo (menos de 6 meses) del crónico (más de 6 meses).

Cualidad

Se pregunta al paciente “cómo” es el dolor invitándole a describirlo utilizando sus propias palabras, quedándose reflejadas en la historia clínica.

Esta descripción va a permitir poder distinguir:

- El **dolor nociceptivo musculoesquelético**, suele describirse como penetrante, punzante y circunscrito; y el profundo, como sensación de peso, con dolorimiento cutáneo y rigidez muscular.

- El **dolor visceral** suele ser sordo, difuso, cólico cuando la víscera es hueca, en ocasiones referido a distancia del órgano afectado y acompañado de actividad simpática (nauseas, vómitos, sudoración).
- El **dolor neuropático** descrito como escozor, urente, quemante o eléctrico, en el territorio correspondiente a un nervio concreto. Existen cuestionarios específicos para distinguir el dolor neuropático, como el DN-4, usado en nuestra Consulta del Dolor, pero que no se ha utilizado por no ser objetivo de éste estudio).

Intensidad

El paciente debe cuantificar la intensidad del dolor. Para ello, se ha usado la Escala Visual Analógica (EVA)(90).

El EVA es la escala más utilizada para medir el dolor. Se presenta, habitualmente, como una línea horizontal de 100 mm con anclajes en ambos extremos que van desde ausencia de dolor hasta el peor dolor imaginable. Se le pide al paciente que, simplemente, haga una marca en la línea para indicar la intensidad del dolor. El evaluador transforma la marca realizada por el paciente en una puntuación que va desde 0 al 10 (Figura IV.3).

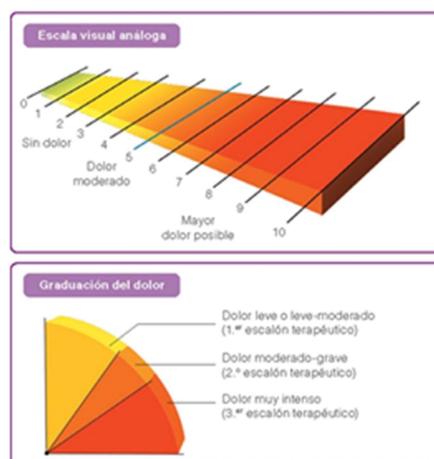


Fig. IV.3. Escala Visual Analógica (EVA) y graduación del dolor

En el protocolo basal se pregunta al paciente sobre el máximo dolor que ha llegado a percibir (EVA máximo) y sobre el dolor que padece actualmente (EVA actual).

En función de la puntuación obtenida del EVA hablaremos de dolor:

Leve $\leq 4/10$

Moderado 5-7/10

Severo $> 7/10$

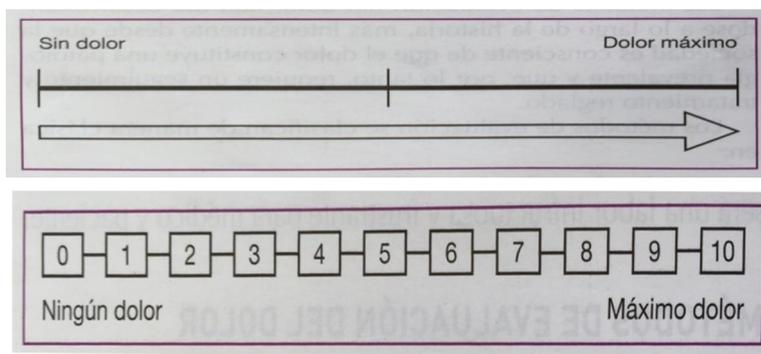


Fig. IV.4 EVA y la transformación a Escala Numérica Numerada (91) .

Factores que exacerban y alivian el dolor

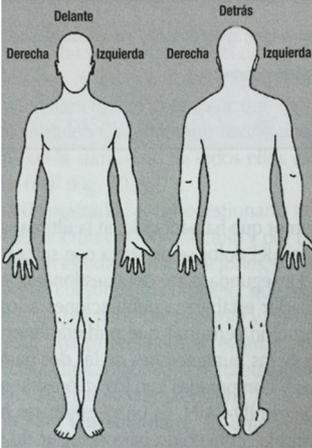
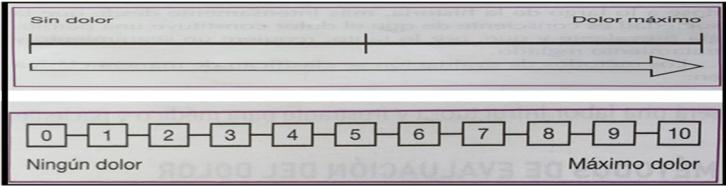
Se anotan los factores mecánicos, ambientales o situaciones que aumentan o disminuyen la percepción dolorosa.

Signos y síntomas asociados

Siempre hay que interrogar sobre la presencia de otros síntomas que acompañan al dolor. Pueden ser síntomas dermatológicos, síntomas neurológicos, síntomas musculoesqueléticos, síntomas vegetativos o síntomas generales.

Repercusión

Es fundamental realizar una evaluación sobre el impacto del dolor crónico en diversas áreas, como descanso nocturno, actividades habituales de la vida diaria y de la vida laboral, situación emocional y relaciones sociales.

Tabla IV.3. Anamnesis basal (1). Características clínicas del dolor	
Características	Interrogatorio
Localización e irradiación Lumbar Cervical Craneofacial MMSS MMII Tórax/abdomen Generalizado	 <p>¿Dónde le duele? ¿Se irradia o se extiende a otras partes del cuerpo? ¿Tiene dolor en más de una localización?</p>
Cronología-patrón temporal	<p>¿Desde cuándo le duele? ¿Con qué frecuencia siente dolor? ¿Ha cambiado su vida desde que comenzó el dolor?</p>
Calidad Visceral Osteomuscular Neuropático	<p>¿Cómo es el dolor? ¿Qué palabras utilizaría para describirlo? Compare su dolor con otra situación igualmente desagradable</p>
Intensidad EVA máxima EVA 1 Leve Moderado Severo	<p>En el momento que más le duela, ¿Cuánto le duele?</p>  <p>Ahora, ¿Cuánto le duele?</p>
Factores que modifican el dolor	<p>¿Cómo varía? ¿Qué empeora o alivia el dolor? ¿Qué circunstancias alivian su dolor?</p>
Síntomas acompañan	<p>¿Se acompaña de otros síntomas?</p>
Repercusión sobre actividades	<p>¿Cómo afecta el dolor a su actividad diaria? ¿Qué repercusiones ha tenido este dolor en su vida, en el terreno laboral, social o personal?</p>

ENCUESTA CLÍNICA DE EQUILIBRIO

A continuación, y para finalizar el protocolo basal en la consulta, se completa un cuestionario con la anamnesis dirigida hacia la identificación de aquellos factores relacionados con el riesgo de caída y se realizan tres test básicos de exploración del equilibrio (Test de Romberg, Test de Apoyo Monopodal y Test Timed & Go)(92).

Con todo ello identificaremos en la consulta a aquellos pacientes con alteraciones del equilibrio y riesgo de caída previo a la introducción de la medicación, y se anotará en el cuestionario una única variable, SI o NO, dependiendo de la presencia o ausencia de clínica y/o de alteración en 1 o más escalas del equilibrio.

Test de Romberg

El paciente se coloca en ortostatismo y bipedestación, con los ojos cerrados. La duración máxima de la prueba es de 30 s y se valora la caída rápida o lenta hacia un lado, hacia ambos de manera variable o hacia atrás.

Se registra con un SI, si hay alteración de la prueba (desplazamiento de los brazos) y con un NO, si no la hay.

Test de Estación Unipodal (cronometrada)(93)

El paciente se sitúa de pie utilizando su calzado habitual. Con la mirada al frente y las extremidades superiores cruzadas sobre el pecho con las manos tocando los hombros. El evaluador se ubica al costado del paciente (al lado de la pierna de apoyo). Se le pide al paciente que mantenga el equilibrio sobre un pie, durante el mayor tiempo posible, sin dejar que sus piernas se toquen entre sí. La otra pierna debe mantener una flexión de cadera y rodilla en 90°. Se cronometra el tiempo, desde el momento en que la cadera y rodilla logren la flexión de 90°.

Los criterios para detener el cronometraje del test son: a) que las piernas se toquen entre sí, b) que los pies se muevan de su posición inicial, c) que el pie toque el suelo y d) que los brazos se muevan desde su posición inicial.

Se registra el resultado del primer intento si el tiempo logrado es igual o superior a 5 segundos. De lo contrario se registra el mejor tiempo logrado de tres intentos. Se repite el procedimiento con la otra pierna.

Registraremos con un SI, si hay alteración del equilibrio, es decir, si el tiempo con alguno de los miembros es inferior a 5 segundos y NO, si es superior.

Test Timed Up & Go (TUG) (94)

El paciente se coloca bien sentado contra el respaldo de una silla con apoyo para brazos. Los brazos del paciente están descansando sobre los muslos, y los pies colocados justo detrás de la línea de partida. Se marca un recorrido de 3 metros desde la línea de partida hacia una pared. El evaluador se ubica de pie, a media distancia entre la línea de partida y la marcación a 3 metros de ésta. A la orden de partida, se pide al paciente que se levante de la silla, camine a paso normal los tres metros hacia la pared, dé la vuelta, y regrese a la silla, volviendo a retomar la posición de sentado. Se cronometra el tiempo desde que se da la orden de partida, hasta que el sujeto tras caminar el recorrido de seis metros, retorna a su silla y apoya su espalda contra el respaldo de ésta.

Se registran las siguientes observaciones:
¿Uso de ayuda técnica? SI o NO ¿Cuál? Bastón, andador, silla de ruedas.

Resultados:

Normal < 10 segundos

Riesgo leve de caída 10 a 20 segundos

Alto riesgo de caída > 20 segundos

Tabla IV.4. Valoración clínica del Equilibrio. Valoración clínica del riesgo de caída.	
<i>Características</i>	<i>Interrogatorio</i>
Anamnesis general	Patología Cardiovascular Patología Neurológica Patología Osteomuscular Fármacos que puedan afectar al equilibrio Consumo de alcohol
Caídas	Número de caídas en los 6 meses previos
Evaluación funcional	Situación física y nivel de movilidad Dependencia
Evaluación mental y psicoafectiva	Deterioro cognitivo Estados depresivos
Órganos de los sentidos	Patología oftalmológica. Uso de gafas. Patología auditiva
Anamnesis equilibrio	Historial Otorrinolaringológico Patología de equilibrio y vértigos
Escala de equilibrio	Test de Romberg Si o No
	Estación monopodal Si o No
	Timed up & Go Normal < 10 segundos Riesgo leve de caída 10 a 20 segundos Alto riesgo de caída > 20 segundos
SÍNTOMATOLOGÍA CLÍNICA del EQUILIBRIO (BASAL)	Si o No
RIESGO CLÍNICO de CAÍDA (BASAL)	Si o No

Por último, se evalúa mediante posturografía el estado basal de equilibrio de los pacientes seleccionados, antes de iniciar el tratamiento con oxiconona/naloxona, anotando los datos en el cuestionario del protocolo basal (tabla IV.4) y cuya metodología será descrita en el apartado siguiente.

Tabla IV.5. Posturografía basal (1)	
Test de Organización Sensorial 1	Somestésica AP 1
	Somestésica ML 1
	Visual AP 1
	Visual ML 1
	Vestibular AP 1
	Vestibular ML 1
	Preferencial AP 1
	Preferencial ML 1
	Global AP 1
	Global ML 1
Cociente RQ 1	Cociente RQ 1
	Intervalo RQ 1
Riesgo de Caída 1	Dentro límites 1
	Nº criterios positivos 1
	Riesgo de caída 1

Junto con las instrucciones y la hoja de tratamiento, se adjunta la receta de estupefacientes de oxicodona/naloxona 5mg/2,5 mg, explicándole al paciente que debe iniciar el tratamiento esa misma noche y tomarse un comprimido cada 12 horas hasta la próxima evaluación que será a las 48 horas.

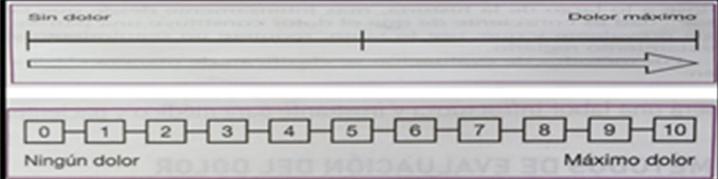
Hasta la cumplimentación del protocolo de seguimiento, que será a los 30 días del inicio, no se añadirá otra medicación coadyuvante que pueda interferir en las características del estudio. Si el paciente precisase rescate con otra medicación adicional por parte del investigador o de otro médico, será excluido del estudio.

4.2.3.2. Protocolo a las 48 horas

Se completa un nuevo cuestionario protocolizado a las 48 horas del inicio del tratamiento con oxicodona/naloxona 5/2,5 cada 12 horas con anamnesis, que incluirá la confirmación de la adecuada cumplimentación de la toma del medicamento, la valoración del dolor mediante escala de EVA a las 48 horas de inicio del tratamiento y se calculará el grado de alivio o mejoría del dolor calculando la diferencia entre el dolor que experimentaba día de la consulta basal (EVA 1) menos el dolor que experimenta el día de la prueba (EVA 2).

También se registrarán los efectos secundarios experimentados por el paciente relacionados con el equilibrio (náuseas, vómitos, vértigo, desequilibrio, mareo, confusión, sedación, inestabilidad...) y otros efectos secundarios generales de los opioides.

Tabla IV.6. Cuestionario clínico a las 48 horas

Cumplimentación	Si ó No
Ef secundarios opioides	Si ó No
Síntomas del equilibrio	Síntomas clínicos del equilibrio 2. Si ó No
Escala Dolor 2	
EVA 1 – EVA 2	Grado de alivio del dolor 2

Se evaluará mediante posturografía el estado de equilibrio de los pacientes seleccionados a las 48 horas de iniciar el tratamiento con oxicodona/naloxona. (Tabla IV.7).

Tabla IV.7. Posturografía a las 48 horas (2)	
Test de Organización Sensorial 2	Somestésica AP 2
	Somestésica ML 2
	Visual AP 2
	Visual ML 2
	Vestibular AP 2
	Vestibular ML 2
	Preferencial AP 2
	Preferencial ML 2
	Global AP 2
	Global ML 2
Cociente RQ 2	Cociente RQ 2
	Intervalo RQ 2
Riesgo de Caída 2	Dentro límites 2
	Nº criterios positivos 2
	Riesgo de caída 2

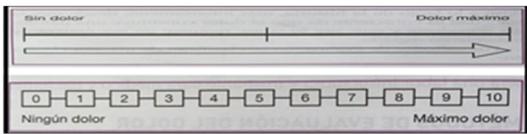
4.2.3.3. Protocolo a los 30 días

Se completará un nuevo cuestionario protocolizado a los 30 días del inicio del tratamiento con la anamnesis, que incluirá valoración del dolor a los 30 días del inicio del tratamiento mediante escala EVA y se calculará el grado de alivio o mejoría del dolor calculando la diferencia entre el dolor que experimentaba día de la consulta basal (EVA 1) menos el dolor que experimenta el día de la prueba (EVA 3).

También se registrarán los efectos secundarios experimentados por el paciente, sintomatología clínica relacionada con el equilibrio, necesidad de cambio de medicación o aumento en la dosis de oxicodona durante los 30 días transcurridos y medicación propuesta a partir de esta nueva valoración.

Dependiendo del alivio del dolor y de los efectos secundarios se propondrá al paciente continuar con la misma dosis de inicio oxicodona/naloxona, aumentar la dosis o retirar el medicamento y/o sustituirlo por otro (tabla IV.8)

Tabla IV.8. Cuestionario clínico a los 30 días

Cumplimentación	Si ó No
Efectos secundarios opioides	Si ó No
Síntomas del equilibrio	Síntomas clínicos del equilibrio 3. Si ó No
Escala Dolor	 EVA 3
EVA 1 – EVA 3	Grado de alivio del dolor 3
Nuevo tratamiento propuesto	Oxicodona/Naloxona 5/2.5 Oxicodona/Naloxona 10/5 Oxicodona/Naloxona 20/10 Oxicodona/Naloxona 40/20 Otros

Se evaluará mediante posturografía dinámica computerizada el estado de equilibrio de los pacientes seleccionados a los 30 días de iniciar el tratamiento con oxicodona/naloxona (Tabla IV.9).

Tabla IV.9. Posturografía a los 30 días (3).	
Test de Organización Sensorial 3	Somestésica AP 3
	Somestésica ML 3
	Visual AP 3
	Visual ML 3
	Vestibular AP 3
	Vestibular ML 3
	Preferencial AP 3
	Preferencial ML 3
	Global AP 3
	Global ML 3
Cociente RQ 3	Cociente RQ 3
	Intervalo RQ 3
Riesgo de Caída 3	Dentro límites 3
	Nº criterios positivos 3
	Riesgo de caída 3

4.2.4. Análisis de datos

Se estudiaron prospectivamente los pacientes de la serie de casos. Se utilizó la aplicación Selene 5.3.1.® (Siemens Health Services, España), el sistema informático del SMS (Servicio Murciano de Salud) para clasificación y creación de historias y episodios clínicos, además de la aplicación Agora plus ® (Servicio Murciano de Salud, Murcia, España) incorporada al Servicio Murciano de Salud en Marzo de 2013, que unifica la historia clínica del paciente independientemente del hospital o centro ambulatorio donde haya sido tratado. Todos los datos fueron introducidos en una base de datos Microsoft Excel (Windows).

Los pacientes fueron incluidos desde Abril 2015 hasta el 31 de Enero de 2017, fecha en la que concluyó el estudio. El período de inclusión de pacientes en el estudio fue, pues, de 21 meses. El período mínimo de seguimiento para el estudio fue de 1 mes.

4.2.5 Posturógrafo. Plataforma SPS de Synapsys® (95)

4.2.5.1. Presentación

La finalidad del Sistema de Posturografía de Synapsys® (SPS, Synapsys Posturography System) es la valoración del equilibrio y la rehabilitación vestibular.

El sistema completo incluye los elementos siguientes:

- una plataforma estática con tres sensores de presión
- un sistema de adquisición de datos
- una aplicación de software
- una base de espuma
- una plataforma inestable
- un protector antideslizante (escalera + barras en la base)
- un trasladador



Fig. IV.5. Plataforma SPS de Synapsys®

Tras la adquisición, el programa SPS inicia una serie de cálculos que permiten visualizar los resultados que, en general, aparecen de color **VERDE** si el resultado del paciente es normal y de color **ROJO** si el resultado está fuera de los valores de referencia.

4.2.5.2. Test de organización sensorial (SOT)

El protocolo de posturografía se inicia con el Test de Organización Sensorial (SOT). Esta prueba requiere una superficie inestable como es una base de gomaespuma o una plataforma de balanceo espontáneo inestable, que colocamos en la plataforma estática mientras la orientamos en las direcciones anterior-posterior y medial-lateral.

También necesitamos el proyector de video que es controlado por el software synapsys que se ejecuta en el ordenador conectado a la plataforma. Permite modificar el entorno visual del paciente según los desplazamientos de su centro de presión.

Tabla de condiciones:

En esta tabla se muestran los detalles de las condiciones empleadas para el cálculo de las puntuaciones sensoriales.

Condición	Plataforma	Visión	Actividad	Duración
1 (SOT-1)	Estática	Ojos abiertos	Ninguna	20 seg.
2 (SOT-2)	Estática	Ojos cerrados	Ninguna	20 seg.
3 (SOT-3)	Estática	Visión engañosa	Ninguna	20 seg.
4 (SOT-4)	Plataforma inestable o Espuma	Ojos abiertos	Ninguna	20 seg.
5 (SOT-5)	Plataforma inestable o Espuma	Ojos cerrados	Ninguna	20 seg.
6 (SOT-6)	Plataforma inestable o Espuma	Visión engañosa	Ninguna	20 seg.

Tabla IV.10. Condiciones sensoriales del SOT

- **Condición 1.** Ojos abiertos, entorno visual fijo y plataforma fija. Es la de mejor estabilidad, el paciente utiliza todos los receptores sensoriales (visión, vestibular y propiocepción) para mantener el equilibrio.

- **Condición 2.** Ojos cerrados y plataforma fija. El equilibrio se mantiene a costa de la información vestibular y somatosensorial.

- **Condición 3.** Ojos abiertos, visión errónea y plataforma fija. La información visual es inexacta a través de la "oscilación de la referencia, imagen de tela de araña" del entorno visual que crea un conflicto sensorial que el SNC tiene que resolver inhibiendo esta información y utilizando la correcta, proporcionada por los sistemas somatosensorial y vestibular.
- **Condición 4.** Ojos abiertos y plataforma dinámica (gomaespuma). La información somatosensorial se minimiza, predominando la información visual y vestibular.
- **Condición 5.** Ojos cerrados y plataforma dinámica (gomaespuma). El sistema vestibular es la única referencia sensorial que recibe el SNC para mantener el equilibrio.
- **Condición 6.** Ojos abiertos, visión errónea, plataforma dinámica (gomaespuma). El laberinto, que es el único receptor sensorial efectivo, informa al SNC de la posición del centro de gravedad para que desestime la información errónea suministrada por el entorno visual móvil.

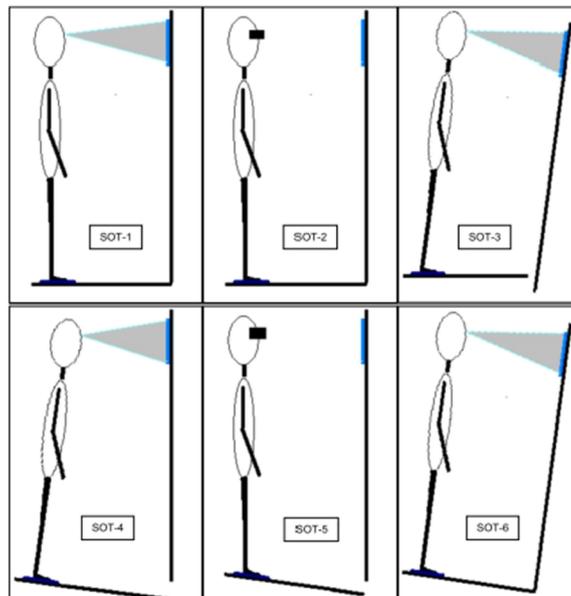


Fig. IV.6. Condiciones del Test de Organización Sensorial (96)

Esta prueba muestra los respectivos roles de las diferentes aferencias que contribuyen a la función de equilibrio.

La atención debe dirigirse primero a las **puntuaciones sensoriales** (Figura IV.7). Las puntuaciones del paciente se comparan con los datos normales presentados como barras horizontales en los correspondientes gráficos de barras. Las puntuaciones anormales están en rojo para facilitar la interpretación de los resultados.

El examen tiene el aspecto siguiente:

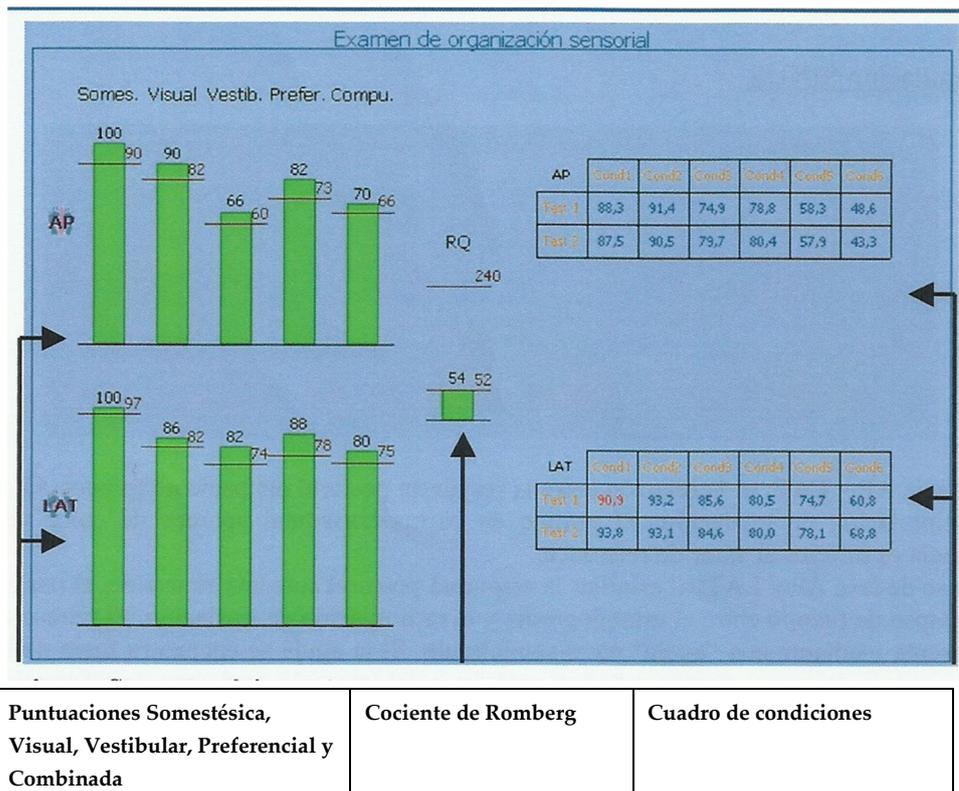


Fig. IV.7. Resultados de una prueba de organización sensorial: puntuaciones sensoriales.

Las puntuaciones anteriores se representan mediante gráfico de barras horizontales. Cada uno de éstos gráficos, aparece de color **verde** si la puntuación es superior al valor de referencia. Si no es así, de color **rojo**.

Las puntuaciones **somestésicas, visuales y vestibulares** nos informan de la capacidad del paciente para usar aferencias somatosensoriales, visuales y vestibulares, respectivamente.

Puntuación somestésica:

*Somestésica: Condición 2 (Estática Ojos cerrados)
Condición 1 (Estática Ojos abiertos)*

Éste informe permite eliminar la percepción visual y no estimular la percepción vestibular (plataforma estática). Por lo tanto, esta puntuación representa la capacidad del paciente de emplear la **percepción somatosensorial**.

Puntuación visual:

*Visual: Condición 4 (Espuma Ojos abiertos)
Condición 1 (Estática Ojos abiertos)*

Esta puntuación muestra la capacidad del paciente de utilizar la **percepción visual**. De hecho, la percepción somestésica se elimina gracias a la plataforma inestable de la condición 4. Además, el paciente mantiene los ojos abiertos, por lo que puede ayudarse de la visión para mantener el equilibrio, ya que no existe información vestibular en comparación con la visual.

Puntuación vestibular:

*Vestibular: Condición 5 (Espuma Ojos cerrados)
Condición 1 (Estática Ojos abiertos)*

La percepción somestésica se elimina al pasar de una base estable a una base inestable (espuma), y la percepción visual se elimina a través de la condición visual de “ojos cerrados”. Por lo tanto, ésta puntuación representa la capacidad del paciente de emplear **la percepción vestibular**.

Puntuación preferencial:

*Preferencial: Condición 3 (Estática Engañosa) + Condición 6 (Espuma Engañosa)
Condición 1 (Estática Ojos abiertos)*

La **puntuación preferencial** indica la capacidad del paciente para ignorar información visual incorrecta mantener el equilibrio. De hecho, en las condiciones 3 y 6, se dispone de información visual, pero ésta es errónea. Por lo tanto, el paciente debe ignorarla y confiar en la información somestésica (condición 3) o vestibular (condición 6).

Puntuación combinada:

La puntuación combinada es la puntuación global que tiene en cuenta todas las condiciones. Se trata de un examen general de la capacidad del paciente de emplear su percepción sensorial para mantener el equilibrio. Es un promedio ponderado de las puntuaciones de equilibrio en las seis condiciones. Caracteriza el nivel de **equilibrio global**.

4.2.5.3. Examen RQ o Cociente de Romberg (RQ)

Este examen está constituido por las dos primeras condiciones del examen de organización sensorial:

Condición	Plataforma	Visión	Actividad	Duración
1	Estática	Ojos abiertos	Ninguna	20 segundos
2	Estática	Ojos cerrados	Ninguna	20 segundos

El RQ es la relación, expresada en porcentaje, de la superficie del Estatoquinesigrama (SKG) con los ojos cerrados (estático) y la superficie del SKG con los ojos abiertos (estático).

De este modo, es posible valorar la función de los sistemas aferentes de visión en el control postural, así como su importancia e influencia con respecto a otros sistemas. Éste cociente, representado mediante un gráfico de barras horizontal, aparece de color **verde** si se encuentra dentro del intervalo de tiempo de referencia, y de color **rojo** si no es así.

El cociente de Romberg (RQ), muestra la **dependencia visual** del paciente.

El examen tiene el aspecto siguiente:

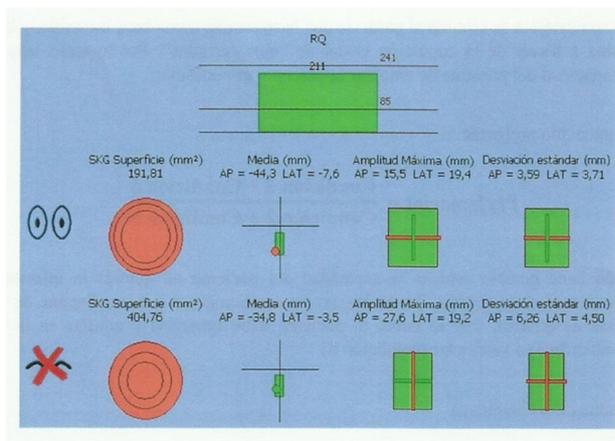


Fig. IV.8. Cociente de Romberg o RQ

4.2.5.4. Examen de los Límites de Estabilidad

A continuación evaluamos los **límites de estabilidad** (LOS) del paciente midiendo la superficie cubierta por los desplazamientos del centro de presión (COP) cuando el paciente intenta moverse lo más lejos posible en todas las direcciones sin levantar los pies y sin caer, manteniendo su cuerpo recto y así adoptando una estrategia de tobillo (figura IV.9).



Fig. IV.9. Representación esquemática de los límites de estabilidad

Este es un parámetro muy adecuado para estimar la capacidad del paciente para realizar movimientos voluntarios sin pérdida de equilibrio.

Nos permite ver las posiciones más alejadas del centro de presión del paciente.

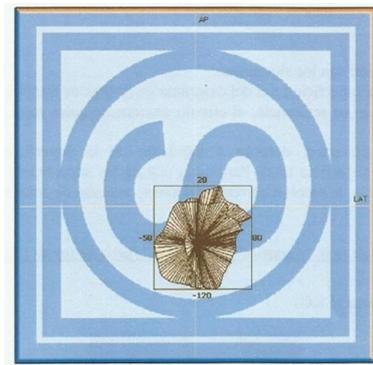
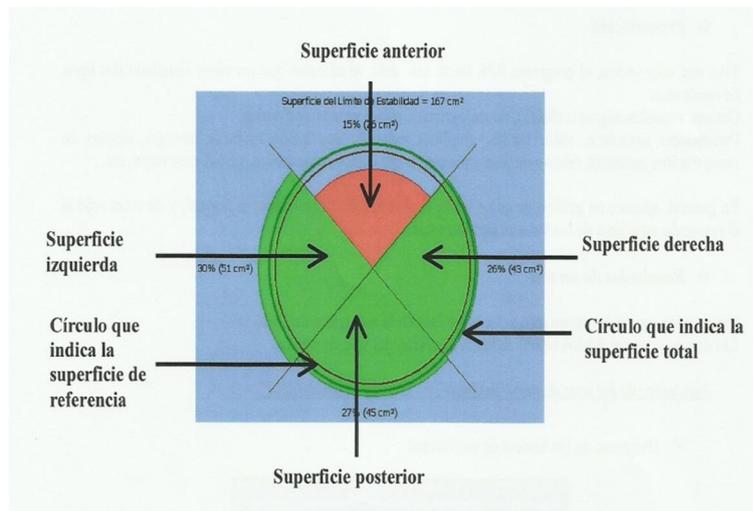


Fig. IV.10. Diagrama de los Límites de Estabilidad

Parámetros de evaluación:

- Superficie total: Es la superficie total del diagrama de los Límites de Estabilidad. Si ésta superficie es inferior a los límites de referencia, el círculo aparece de color rojo. Si no es así, aparece de color verde.
- La parte anterior, posterior, derecha e izquierda de la superficie y su distribución en comparación con la superficie total. Para cada una de las superficies, si ésta es menor que su superficie de referencia, la sección correspondiente se muestra en color rojo.

**Fig. IV.11. Representación de los Límites de Estabilidad**

Sirve también como una de las condiciones para la evaluación del **riesgo de caídas** en los ancianos. Cuanto menor es la superficie, mayor es el riesgo de que el paciente caiga o pierda el equilibrio.

1.2.5.5. Examen Riesgo de Caída

Requiere la plataforma de traslación que puede provocar movimientos de la superficie de soporte y mide la reacción del equilibrio del paciente a las perturbaciones posturales generadas. El paciente se somete a dos tipos de traslaciones horizontales a velocidad controlada y reproducible, aceleración y amplitud: **traslaciones en rampa y traslaciones sinusoidales**.

✓ Traslaciones en rampa (RAMP)

El tipo de cálculo asociado a la estimulación es **Energía y Tiempo de Recuperación**.

Las zonas que indican los tiempos de recuperación aparecerán en los diagramas según el código siguiente: Si el paciente ha tenido tiempo de estabilizarse antes de la siguiente estimulación, la zona de recuperación aparecerá de color **verde**. Si no es así, aparecerá de color **rojo**.

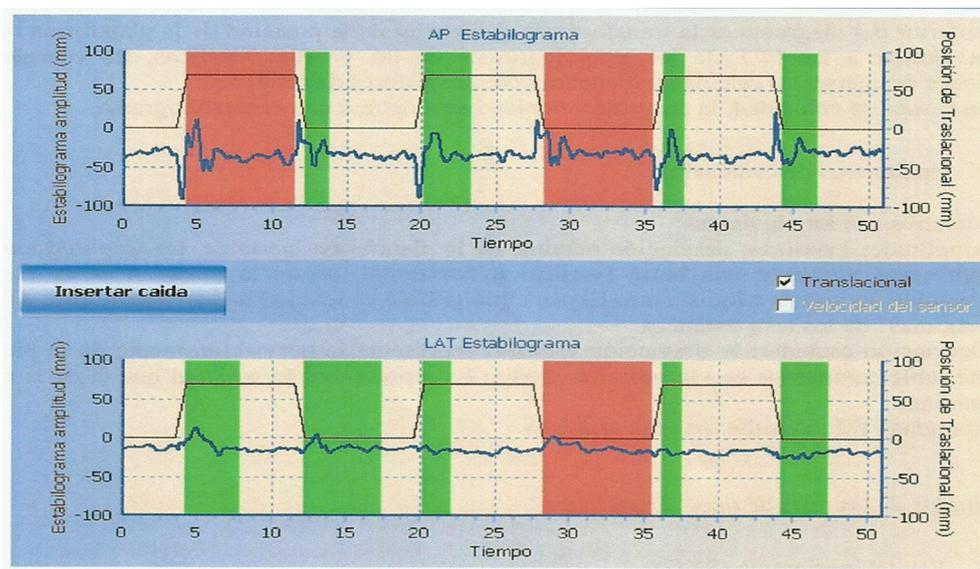


Fig. IV.12. Estabilograma del Test de Traslación tipo RAMP

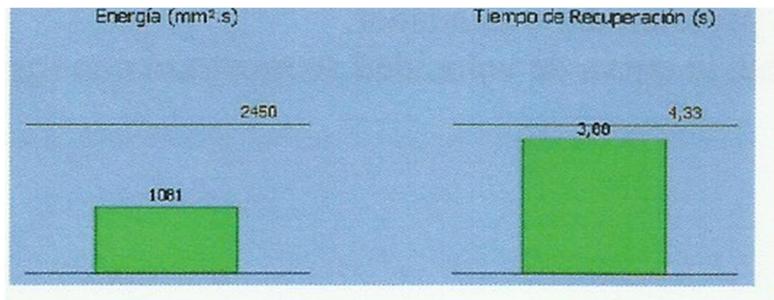


Fig. IV.13. Resultados del test de traslación tipo RAMP

- Tiempo de recuperación AP y LAT: Es el tiempo que necesita el paciente para recuperar una posición estable tras una estimulación de traslación (planos AP y LAT). Éste tiempo, representado mediante un gráfico de barras horizontal, aparece de color **verde** si el valor es inferior al valor de referencia, y es de color **rojo** si no es así.
- Energía AP y LAT: Este parámetro indica la energía media producida por el paciente para estabilizarse tras una estimulación de traslación en los planos AP y LAT. Ésta energía se representa mediante un gráfico de barras horizontal. Éste gráfico es de color **verde** si el valor es inferior al valor de referencia, y es de color **rojo** si no es así.

✓ **Traslación sinusoidal (SINUS)**

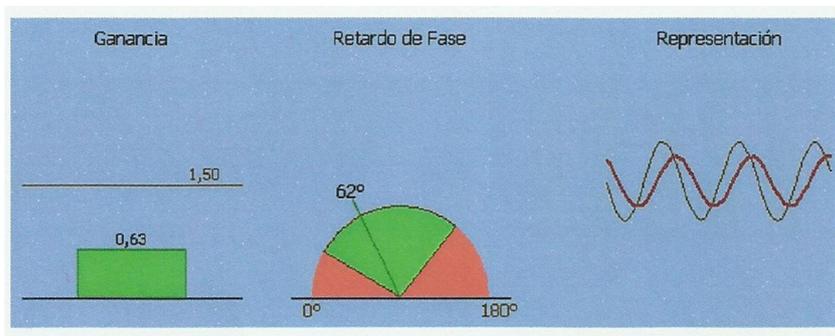


Fig. IV.14. Resultados del test de traslación tipo SINUS

- Ganancia AP y LAT: Es la relación entre la amplitud de la respuesta postural comparada con la amplitud de la estimulación. El gráfico de barras horizontal aparece de color **verde** si la ganancia es inferior al valor de referencia.
- Retraso de fase AP Y LAT: Es el lapso de tiempo entre el estabilograma y la estimulación de traslación. El retraso de fase se representa mediante una “aguja” en el semicírculo. Si la aguja se encuentra fuera de la sección verde, quiere decir que el retraso de fase está fuera del intervalo de tiempo de referencia.
- La Representación no es un resultado. Ésta emplea los resultados de ganancia y retraso de fase. De éste modo, puede representar la respuesta postural mediante un senoide con la misma ganancia y el mismo retraso de fase. La estimulación aparece en color **marrón** y la senoide que indica la respuesta postural, en **rojo**.

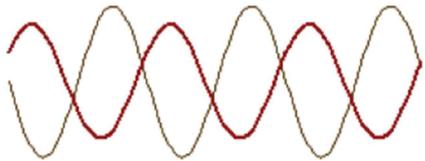


Fig. IV.15. Representación esquemática de la reacción postural de un paciente a una estimulación sinusoidal.

Estos parámetros se deterioran con la edad y/o las patologías que afectan al control del equilibrio. Cuanto mayores son, menos eficaz es la reacción del paciente. La estimulación es entonces más perturbadora y susceptible de provocar una caída.

Así, las pruebas de traslación nos permiten estudiar el equilibrio dinámico del paciente, la efectividad de sus ajustes posturales, su capacidad de anticipación y adaptación a los estímulos repetitivos.

Todas estas mediciones objetivas, asociadas a la superficie de los límites de estabilidad de cada paciente, proporcionan indicaciones valiosas para detectar a los pacientes susceptibles de caer.

Las pruebas del examen, junto con los límites de estabilidad, ofrecen cuatro **criterios de evaluación del riesgo de caída**.

Criterio	Pruebas	Parámetros	Condiciones de los criterios
1	Traslación YO	Energía en Y Energía en X Tiempo de recuperación en X	2 o 3 parámetros por encima del umbral => criterios positivos
2	Traslación YF	Energía en Y Energía en X Tiempo de recuperación en X	2 o 3 parámetros por encima del umbral => criterios positivos
3	Sinusoide YO e YF	Ganancia en Y (YF) Ganancia en X (XO) Ganancia en Y (YO)	2 o 3 parámetros por encima del umbral => criterios positivos
4	Límites de estabilidad	Superficie	<20.000 mm ² => criterios positivos

Tabla IV.11. Criterios de evaluación del riesgo de caídas

La alternancia simultánea de, al menos, tres de los cuatro criterios es un índice relevante, ya que permite identificar a los que caerán con una sensibilidad del 97%, así como reconocer a quienes no caerán con una precisión del 77%.

El examen final se representa del modo siguiente:

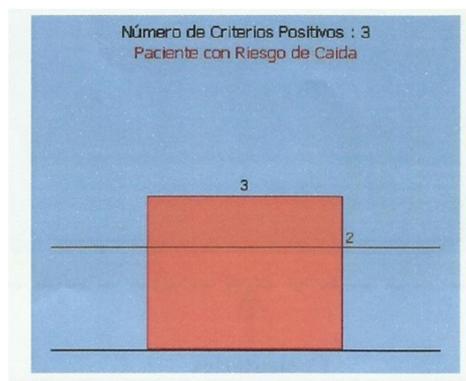


Fig. IV.16. Ejemplo de un resultado final de la Evaluación del Riesgo de Caída.

4.3. MÉTODO ESTADÍSTICO

Tamaño de muestra: Es una muestra de conveniencia de 45 individuos que fueron todos los disponibles que cumplían los criterios de inclusión tras ser valorados durante la primera visita en la consulta de un solo investigador, de la Unidad del Dolor del Hospital Los Arcos del Mar Menor, durante el periodo de tiempo comprendido entre Abril de 2015 y Enero de 2017.

En el **análisis descriptivo** las variables cuantitativas se resumen con media y desviación estándar y las cualitativas con distribuciones de frecuencias.

Para estimar el cambio de las **variables continuas** después del tratamiento utilizamos modelos de regresión lineal mixtos con medidas repetidas donde incluimos al individuo con efecto aleatorio y el tiempo como efecto fijo principal (ecuación 1).

$$Y_{it} = B_0 + B_1T_1 + B_2T_2 + U_i + e_{it} \quad \text{[ecuación 1]}$$

- Y_{it} = valor de la variable a estudiar para en individuo “i” en el tiempo “t” (donde t toma los valores 0, 1, y 2 en los días basal, 2 y 30 respectivamente).
- T_1 = Variable dicotómica que toma valor 1 en la medición del día 2 (t=1) y 0 en las demás mediciones y T_2 = Variable dicotómica que toma valor 1 en la medición del día 30 (t=2) y 0 en las demás.
- B_0 = Media de Y_{i0} (media basal de la variable a estudiar), B_1 = cambio en la media entre medición basal y medición a los 2 días, B_2 = cambio en la media entre medición basal y medición a los 30 días.
- U_i = efecto aleatorio del paciente con distribución normal $U_i \sim N(0, \sigma_U)$.
- e_{it} = error aleatorio con distribución normal $e_{it} \sim N(0, \sigma_e)$.

Para estudiar si existe influencia de las características basales en el cambio de las variables después del tratamiento, incluimos términos de interacción entre

las características basales y la variable tiempo en los modelos mencionados (ecuación 2).

$$Y_{it} = B_0 + B_1T_1 + B_2T_2 + B_3X_i + B_4X_iT_1 + B_5X_iT_2 + U_i + e_i \quad \text{[ecuación-2]}$$

- Y_{it} = valor de la variable a estudiar para en individuo “i” en el tiempo “t” (donde t toma los valores 0, 1, y 2 en los días basal, 2 y 30 respectivamente).
- X_i = valor de la variable basal dicotómica (0/1) en el individuo “i”,
- T_1 = Variable dicotómica que toma valor 1 en la medición del día 2 (t=1) y 0 en las demás mediciones y T_2 = Variable dicotómica que toma valor 1 en la medición del día 30 (t=2) y 0 en las demás.
- B_0 = Media basal de Y_{i0} en individuos cuya $X_i=0$, B_1 = cambio en la media entre medición basal y medición a los 2 días en individuos cuya $X_i=0$, B_2 = cambio en la media entre medición basal y medición a los 30 días en pacientes cuya $X_i=0$, B_3 = diferencia media en Y_{i0} entre los dos grupos de X.
- B_4 = diferencia entre los dos grupos de X del cambio en la media de Y entre medición basal y medición a los 2 días y B_5 = diferencia entre los dos grupos de X del cambio en la media de Y entre medición basal y medición a los 30 días.
- U_i = efecto aleatorio del paciente con distribución normal $U_i \sim N(0, \sigma_U)$.
- e_{it} = error aleatorio con distribución normal $e_{it} \sim N(0, \sigma_e)$.

Para las variables a explicar **dicotómicas** usamos modelos de regresión logística análogos a los de las ecuaciones 1 y 2.

El **tratamiento de datos** se hizo con el programa estadístico R (versión 3.3.2) y el paquete estadístico SPSS Statistics 21.

4.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y CONFLICTO DE INTERESES

El estudio ha seguido en todo momento las leyes y regulaciones vigentes incluyendo los principios éticos derivados de la Declaración de Helsinki (97), la política internacional sobre la realización de estudios clínicos recogida en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences- CIOMS-Ginebra, 2009) (98) y las Recomendaciones sobre Buena Práctica Clínica. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo.

La autora declara no presentar ningún tipo de conflicto de interés.

V – RESULTADOS

V - RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.1.1 Parámetros demográficos y antropométricos

El estudio incluye un total de 45 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y llevaron a cabo el periodo completo de tratamiento. Inicialmente se incluyeron 52 pacientes pero no finalizaron los protocolos 7 de ellos: 3 pacientes por abandono de la medicación y 4 pacientes por no acudir a las citas propuestas.

La **edad** media de la muestra estudiada es de $54,8 \pm 13,3$ años, el **peso** medio $74,8 \pm 11,8$ kg, la **altura** media $160,8 \text{ cm} \pm 16,8 \text{ cm}$ y el **IMC** $28,1 \pm 4,3$ (tabla V.1).

EDAD-PESO-ALTURA-IMC				
	Edad	Peso	Altura	IMC
Media	54.87	74.80	160.8	28.18
Desviación típica	13.37	11.82	16.85	4.324
Mínimo	28.00	52.00	62.00	19.00
Máximo	79.00	100.0	182.0	41.00

Tabla V.1. Parámetros antropométricos

Con respecto al **género**, el 71,1% (IC95% 0,55-0,83) son mujeres y el 29% (IC95% 0,16-0,44) son hombres (tabla V.2 y fig. V.1).

SEXO

	N	Proporción	95% Intervalo de Confianza	
			Inferior	Superior
Masculino	13	0.289	0.164	0.443
Femenino	32	0.711	0.557	0.836

Tabla V.2. Proporción (e Intervalo de confianza al 95%) de la variable sexo.

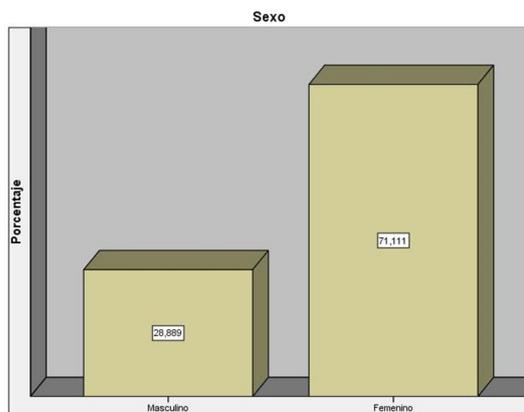


Figura V-1. Porcentaje de pacientes muestreados por sexos.

Según la **edad**, el 40% (IC95% 0,25-0,55) de los pacientes tienen más de 60 años y el 60% (IC95% 0,44- 0,74) de pacientes 60 años o menos (tabla V.3 y fig. V.2).

EDAD

	N	Proporción	95% Intervalo de Confianza	
			Inferior	Superior
60 años o menos	27	0.600	0.443	0.743
Más de 60	18	0.400	0.257	0.557

Tabla V.3. Resultados de las proporciones (e Intervalo de confianza al 95%) por edad.

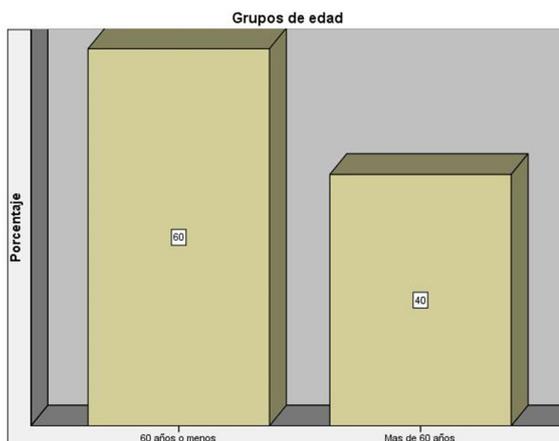


Figura V-2. Porcentaje de pacientes muestreados por grupos de edad.

Las figuras V.3, V.4 y V.5 muestran la distribución de las medidas antropométricas (peso, talla e IMC). El 35,5 % de los pacientes pesa entre 71 y 80 Kg, el 44,4% mide entre 151 y 160 cm y en el 62,2%, su IMC es de más de 30.

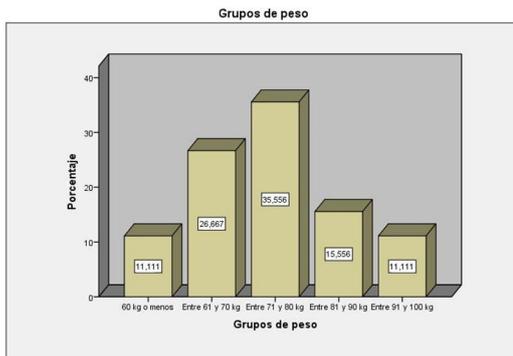


Figura V.3. Porcentajes de pacientes muestreados según su peso.

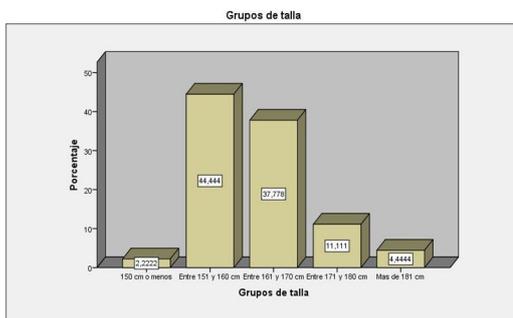


Figura V.4. Porcentajes de pacientes muestreados según su talla.

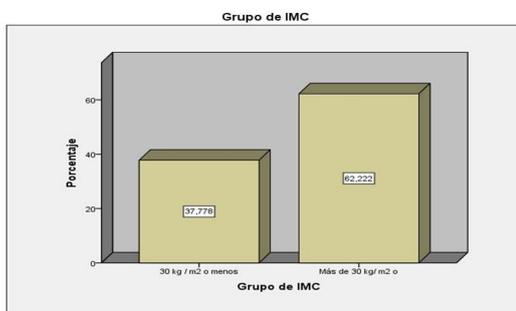


Figura V.5. Porcentajes de pacientes muestreados según índice de masa corporal (IMC)

La media de IMC de los pacientes es de $28,1 \pm 4,3$.

Según el **tamaño del pie**, el 35,5% (IC95% 0,21-0,51) de los pacientes presentan talla M (tabla V.4 y fig. V.6).

TAMAÑO DE PIE

	N	Proporción	95% Intervalo de Confianza	
			Inferior	Superior
XS	1	0.022	5.625e -4	0.118
S	4	0.089	0.025	0.212
S-M	6	0.133	0.051	0.268
M	16	0.356	0.219	0.512
M-L	4	0.089	0.025	0.212
L	11	0.244	0.129	0.395
L-XL	3	0.067	0.014	0.183

Tabla V.4. Resultado de las proporciones (e Intervalo de confianza al 95%) según tamaño del pie.

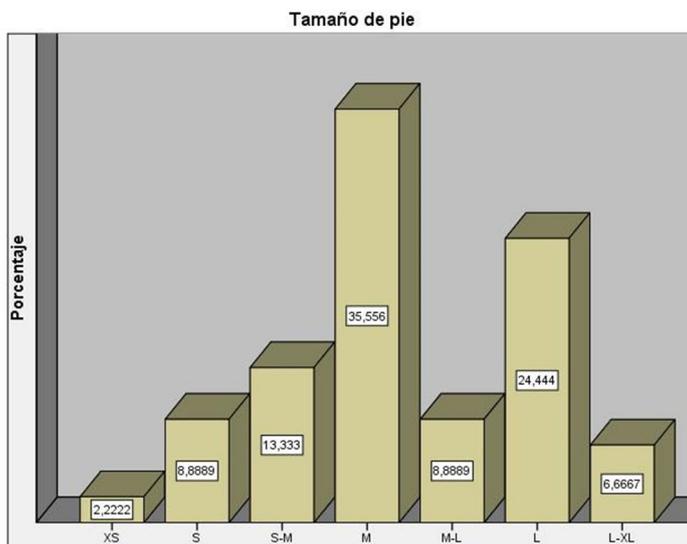


Figura V.6. Porcentajes de pacientes muestreados según su tamaño de pie.

5.1.2 Tipo y localización del dolor

La mayoría de los pacientes presenta **dolor osteomuscular** (75%, IC95% 0,60-0,87) y **neuropático** 73% (IC95% 0,58-0,85). Menos del 1% (IC95% 0,02-0,21) de los pacientes presentó **dolor visceral**. Nótese que los pacientes de nuestra muestra pueden presentar más de un tipo de dolor (tabla V.5 y fig. V.7).

TIPO DE DOLOR

		N	Proporción	95% Intervalo de Confianza	
				Inferior	Superior
Visceral	No	41	0.911	0.788	0.975
	Si	4	0.089	0.025	0.212
Osteomuscular	No	11	0.244	0.129	0.395
	Si	34	0.756	0.605	0.871
Neuropático	No	12	0.267	0.146	0.419
	Si	33	0.733	0.581	0.854

Tabla V.5. Proporción (e Intervalo de confianza al 95%) de pacientes según tipo de dolor.

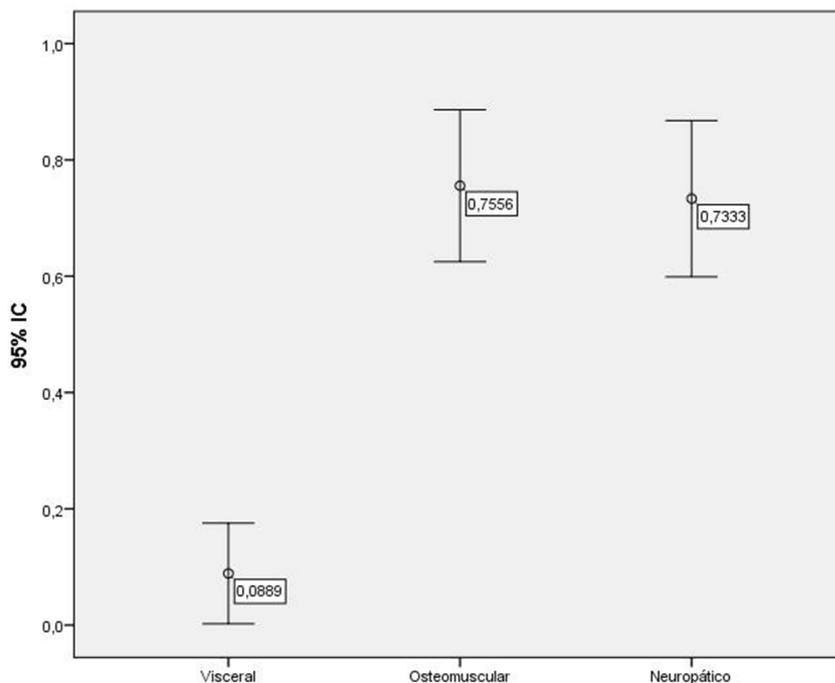


Figura V.7. Proporción (e Intervalo de confianza al 95%) de pacientes muestreados que presentan dolor de tipo: visceral, osteomuscular y/o neuropático.

Más de la mitad de los pacientes, 51 % (IC95% 0,35-0,66) presenta dolor de localización **lumbar**, el 40% (IC95% 0,25-0,55) dolor **cervical** y el 37% (IC95% 0,23-0,53) dolor en **miembros inferiores**. Nótese que los pacientes de nuestra muestra pueden presentar más de una localización del dolor (tabla V.6 y fig. V.8).

LOCALIZACION DEL DOLOR

		N	Proporción	95% Intervalo de Confianza	
				Inferior	Superior
Lumbar	No	22	0.489	0.337	0.642
	Si	23	0.511	0.358	0.663
Cervical	No	27	0.600	0.443	0.743
	Si	18	0.400	0.257	0.557
Craneofacial	No	37	0.822	0.679	0.920
	Si	8	0.178	0.080	0.321
Miembros sup	No	30	0.667	0.510	0.800
	Si	15	0.333	0.200	0.490
Miembros inf	No	28	0.622	0.465	0.762
	Si	17	0.378	0.238	0.535
Generalizado	No	35	0.778	0.629	0.888
	Si	10	0.222	0.112	0.371

Tabla V.6. Proporción (e Intervalo de confianza al 95%) de pacientes muestreados que presentan dolor en las distintas localizaciones.

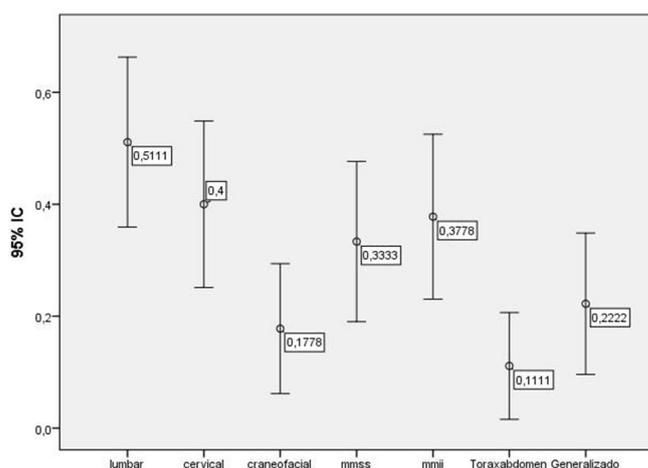


Figura V.8. Proporción (e Intervalo de confianza al 95%) de pacientes muestreados que presentan dolor en las distintas localizaciones.

5.1.3 Equilibrio según sintomatología clínica, basal, a las 48 horas y a los 30 días

Según el registro de la **anamnesis y escalas del equilibrio** en la consulta, dividimos a los pacientes según si presentan o no sintomatología clínica del equilibrio. Los resultados muestran que el 33% (IC95% 0,20-0,49) de los pacientes presentan sintomatología del equilibrio previamente a la introducción del fármaco. Ésta sintomatología ascendió al 35% (IC95% 0,21-0,51) a las 48 horas de introducir la medicación y descendió de nuevo (ligeramente por debajo de niveles basales) al 31% (IC95% 0,18-0,46), a los 30 días (tabla V.7 y fig. V.9).

SINTOMAS EQUILIBRIO

		N	Proporción	95% Intervalo de Confianza	
				Inferior	Superior
Basal	No	30	0.667	0.510	0.800
	Si	15	0.333	0.200	0.490
A los 2 días	No	29	0.644	0.488	0.781
	Si	16	0.356	0.219	0.512
A los 30 días	No	31	0.689	0.534	0.818
	Si	14	0.311	0.182	0.466

Tabla V.7. Proporción (e Intervalo de confianza al 95%) de pacientes muestreados que presentan síntomas de equilibrio antes de comenzar el tratamiento (basal), a los dos días y a los 30 días.

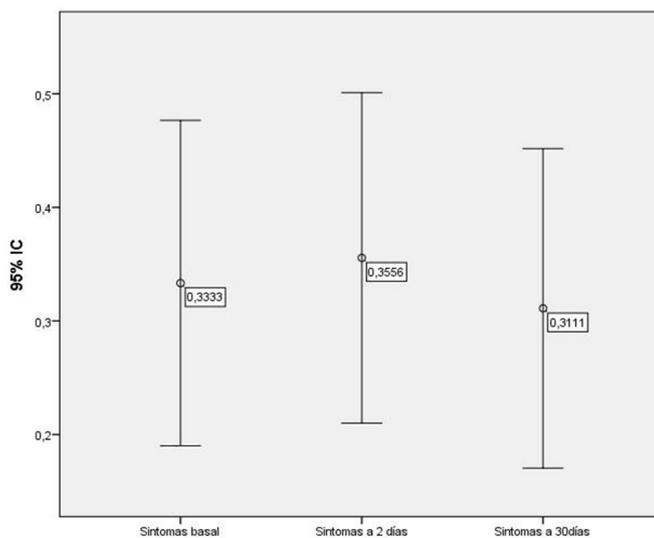


Fig. V.9. Proporción (e Intervalo de confianza al 95%) de pacientes muestreados que presentan síntomas de equilibrio antes de comenzar el tratamiento (basal), a los dos días de comenzarlo y a los 30 días.

5.1.4 Equilibrio según posturografía, basal, a las 48 horas y a los 30 días

Según los resultados de la posturografía basal, el **Test de Organización Sensorial** (que incluye condiciones somestésica, visual y vestibular), muestran que el 42% (IC95% 0,27-0,57) y el 53% (IC95% 0,37-0,68) de los pacientes tienen alterada basalmente la condición somestésica AP y ML respectivamente, el 37% (IC95% 0,23-0,53) y el 33% (IC95% 0,20-0,49) muestran alteraciones basales en la condición visual AP y ML respectivamente y el 64% (IC95% 0,48-0,68) y el 75% (IC95% 0,60-0,87) tienen alteraciones en el equilibrio en la condición vestibular AP y ML basal respectivamente. Con respecto al **cociente RQ**, éste se muestra alterado de base en el 40% (IC95% 0,25-0,55) de los pacientes y la prueba del **Riesgo de Caída** muestra que el 13% (IC95% 0,05-0,26) tiene riesgo de caída basalmente, es decir, antes de introducir la medicación (tabla V.8).

		EQUILIBRIO BASAL			
		N	Proporción	95% Intervalo de Confianza	
				Inferior	Superior
Síntoma Equilibrio	0	30	0.667	0.510	0.800
	1	15	0.333	0.200	0.490
Somestésica AP	0	26	0.578	0.422	0.723
	1	19	0.422	0.277	0.578
Somestésica ML	0	21	0.467	0.317	0.621
	1	24	0.533	0.379	0.683
Visual AP	0	28	0.622	0.465	0.762
	1	17	0.378	0.238	0.535
Visual ML	0	30	0.667	0.510	0.800
	1	15	0.333	0.200	0.490
Vestibular AP	0	16	0.356	0.219	0.512
	1	29	0.644	0.488	0.781
Vestibular ML	0	11	0.244	0.129	0.395
	1	34	0.756	0.605	0.871
RQ	0	27	0.600	0.443	0.743
	1	18	0.400	0.257	0.557
Riesgo de caída	0	39	0.867	0.732	0.949
	1	6	0.133	0.051	0.268

Tabla V.8. Equilibrio basal. Resultados de la anamnesis y la posturografía basal.

Los resultados de la posturografía a las 48 horas, en el **Test de Organización Sensorial** (que incluye condiciones somestésica, visual y vestibular), muestran que el 35% (IC95% 0,21-0,51) y el 53% (IC95% 0,37-0,68) de los pacientes tienen alterada la condición somestésica AP y ML respectivamente a las 48 horas, el 33% (IC95% 0,20-0,49) y el 40% (IC95% 0,25-0,55) muestran alteraciones en la condición visual AP y ML respectivamente y el 57% (IC95% 0,42-0,72) y el 71% (IC95% 0,55-0,83) tienen alteraciones en el equilibrio en la condición vestibular AP y ML respectivamente, a las 48 horas. Con respecto al **cociente RQ**, éste se muestra alterado a las 48 horas en el 17% (IC95% 0,08-0,32) de los pacientes y la prueba del **Riesgo de Caída** muestra que el 22% (IC95% 0,11-0,37) de los pacientes tiene riesgo de caída a las 48 horas, es decir, a los 2 días de introducir la medicación (tabla V.9).

		EQUILIBRIO A LAS 48 HORAS			
		95% Intervalo de Confianza			
		N	Proporción	Inferior	Superior
Síntoma Equilibrio	0	29	0.644	0.488	0.781
	1	16	0.356	0.219	0.512
Somestésica AP	0	29	0.644	0.488	0.781
	1	16	0.356	0.219	0.512
Somestésica ML	0	21	0.467	0.317	0.621
	1	24	0.533	0.379	0.683
Visual AP	0	30	0.667	0.510	0.800
	1	15	0.333	0.200	0.490
Visual ML	0	27	0.600	0.443	0.743
	1	18	0.400	0.257	0.557
Vestibular AP	0	19	0.422	0.277	0.578
	1	26	0.578	0.422	0.723
Vestibular ML	0	13	0.289	0.164	0.443
	1	32	0.711	0.557	0.836
RQ	0	37	0.822	0.679	0.920
	1	8	0.178	0.080	0.321
Riesgo de caída	0	35	0.778	0.629	0.888
	1	10	0.222	0.112	0.371

Tabla V.9. Equilibrio a las 48 horas. Resultados de la anamnesis y la posturografía a las 48 horas.

Los resultados de la posturografía a los 30 días, en el **Test de Organización Sensorial** (que incluye condiciones somestésica, visual y vestibular), muestran que el 37% (IC95% 0,23-0,53) y el 53% (IC95% 0,37-0,68) de los pacientes tienen alterada la condición somestésica AP y ML respectivamente a los 30 días, el 37% (IC95% 0,23-0,53) y el 35% (IC95% 0,21-0,51) muestran alteraciones en la condición visual AP y ML respectivamente y el 46% (IC95% 0,31-0,62) y el 57% (IC95% 0,42-0,72) tienen alteraciones en el equilibrio en la condición vestibular AP y ML a los 30 días respectivamente. Con respecto al **cociente RQ**, éste se muestra alterado a los 30 días en el 20% (IC95% 0,09-0,34) de los pacientes y la prueba del **Riesgo de Caída** muestra que el 15% (IC95% 0,06-0,29) de los pacientes tiene riesgo de caída a las 30 de introducir la medicación (tabla V.10).

EQUILIBRIO A LOS 30 DIAS					
		N	Proporción	95% Intervalo de Confianza	
				Inferior	Superior
Síntoma Equilibrio	0	31	0.689	0.534	0.818
	1	14	0.311	0.182	0.466
Somestésica AP	0	28	0.622	0.465	0.762
	1	17	0.378	0.238	0.535
Somestésica ML	0	21	0.467	0.317	0.621
	1	24	0.533	0.379	0.683
Visual AP	0	28	0.622	0.465	0.762
	1	17	0.378	0.238	0.535
Visual ML	0	29	0.644	0.488	0.781
	1	16	0.356	0.219	0.512
Vestibular AP	0	24	0.533	0.379	0.683
	1	21	0.467	0.317	0.621
Vestibular ML	0	19	0.422	0.277	0.578
	1	26	0.578	0.422	0.723
RQ	0	36	0.800	0.654	0.904
	1	9	0.200	0.096	0.346
Riesgo de caída	0	38	0.844	0.705	0.935
	1	7	0.156	0.065	0.295

Tabla V.10. Equilibrio a los 30 días. Resultados de la anamnesis y la posturografía a los 30 días.

5.1.5 Riesgo de caída

El 13% (IC95% 0,51-0,26) de los pacientes del estudio presenta **riesgo de caída** basal, según muestran los resultados de la prueba de Riesgo de Caída del posturógrafo. A las 48 horas de introducir la medicación, éste riesgo aumenta al 22% (IC95% 0,11-0,37) de los pacientes y disminuye al 15% (IC95% 0,06-0,29) a los 30 días de comenzar con la medicación (fig. V.10).

RIESGO DE CAIDA					
			95% Intervalo de Confianza		
		N	Proporción	Inferior	Superior
Basal	No	39	0.867	0.732	0.949
	Si	6	0.133	0.051	0.268
A los 2 días	No	35	0.778	0.629	0.888
	Si	10	0.222	0.112	0.371
A los 30 días	No	38	0.844	0.705	0.935
	Si	7	0.156	0.065	0.295

Tabla. V.11. Proporción (e Intervalo de confianza al 95%) de pacientes muestreados que presentan riesgo de caída antes de comenzar el tratamiento (basal), a los 2 días de comenzar y a los 30 días.

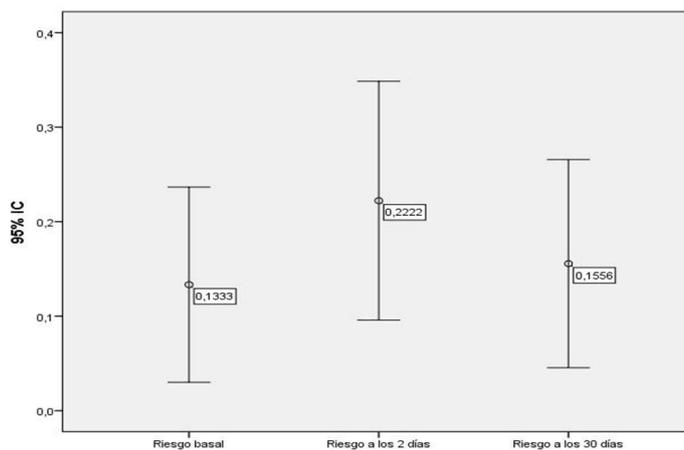


Fig. V.10. Proporción (e Intervalo de confianza al 95%) de pacientes muestreados que presentan riesgo de caída antes de comenzar el tratamiento (basal), a los días de comenzar y a los 30 días.

5.1.6 EVA y grado de alivio del dolor

Los resultados del análisis descriptivo del estudio muestran que los pacientes presentan un **EVA basal** de $8.3 \pm 0,82$, es decir, que presentan dolor severo antes de comenzar el tratamiento. A las **48 horas** de introducir la medicación, la escala del dolor desciende a $6.3 \pm 1,9$ puntos y a los **30 días** a $5.3 \pm 1,7$. Lo que supone que a las 48 horas del inicio del fármaco existe un grado de **alivio del dolor** de $1.9 \pm 1,8$ puntos en la escala de dolor y a los 30 días de $2,7 \pm 1,6$ puntos con respecto al EVA basal).

EVA

	Basal	A los 2 días	A los 30 días
Media	8.311	6.333	5.578
Desviación típica	0.8208	1.942	1.738
Mínimo	7.000	1.000	1.000
Máximo	10.00	9.000	8.000

Tabla V.12. Media (e Intervalo de confianza al 95%) de grado de dolor (medido por EVA) de los pacientes muestreados antes de comenzar el tratamiento (basal), a los dos días de comenzar y a los 30 días.

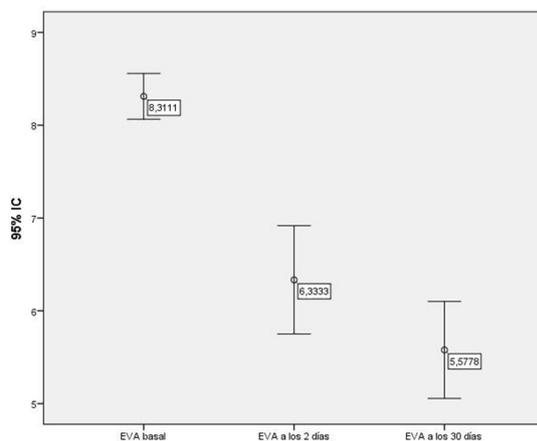


Fig. V.11. Media (e Intervalo de confianza al 95%) de grado de dolor (medido por EVA) de los pacientes muestreados antes de comenzar el tratamiento (basal), a los dos días de comenzar y a los 30 días.

GRADO DE ALIVIO

	A los 2 días	A los 30 días
Media	1.978	2.733
Desviación típica	1.852	1.684
Mínimo	0.000	0.000
Máximo	8.000	8.000

Tabla V.13. Alivio del Dolor

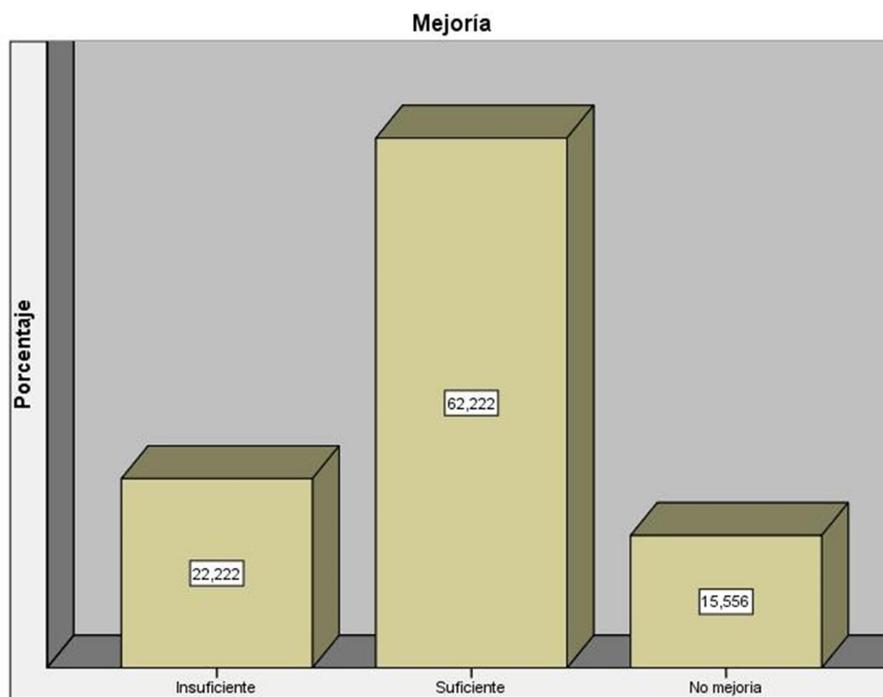


Fig. V.12. Porcentajes de pacientes muestreados que han experimentado mejoría suficiente, insuficiente y que no han mejorado a los 30 días de comenzar el tratamiento.

5.2. RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.2.1 Estudio sobre la influencia de la dosis de oxicodona 5mg en el equilibrio de los pacientes con dolor crónico, medido con posturografía.

Para realizar el análisis estadístico hemos realizado dos modelos:

✓ **Para estudiar los cambios en VARIABLES CONTÍNUAS:**

Las variables a explicar son:

- (a) Somestésica (anteroposterior y mediolateral)
- (b) Visual (anteroposterior y mediolateral)
- (c) Vestibular (anteroposterior y mediolateral)
- (d) Preferencial (anteroposterior y mediolateral)
- (e) Global (anteroposterior y mediolateral)
- (f) RQ : Cociente RQ o Cociente de Romberg
- (g) Riesgo de Caída
- (h) EVA: Escala Analógica Visual

Para cada una de estas variables se hace un modelo lineal de **medidas repetidas** ajustado por individuo (**modelo de efectos aleatorios**) donde la variable explicativa principal es "Tiempo" con tres categorías: Basal, día2 y día30.

De esta forma cuantificamos lo que varía por término medio el equilibrio posturográfico a los 2 días y a los 30 días de comenzar el tratamiento respecto del equilibrio basal. Los resultados obtenidos se ilustran en la tabla V.14.

Variable	Media Basal	Cambio día2 (95%IC)	Pval día2	Cambio día30 (95%IC)	Pval día30
Somestésica AP	86.31	-0.60 (-7.41 a 6.21)	0.863	-2.11 (-8.92 a 4.7)	0.545
SomestésicaML	93.33	-3.51 (-9.57 a 2.55)	0.259	-3.91 (-9.97 a 2.15)	0.209
Visual AP	82.44	1.33 (-5.48 a 8.15)	0.703	-2.71 (-9.53 a 4.11)	0.438
Visual ML	81.33	-0.04 (-5.34 a 5.25)	0.987	-2.16 (-7.45 a 3.14)	0.427
Vestibular AP	49.02	0.13 (-7.79 a 8.06)	0.974	5.33 (-2.59 a 13.26)	0.191
Vestibular ML	57.42	0.33 (-7.36 a 8.03)	0.933	4.56 (-3.14 a 12.25)	0.249
Preferencial AP	66.53	-3.96 (-12.24 a 4.33)	0.352	-2.24 (-10.53 a 6.04)	0.597
Preferencial ML	74.31	-1.24 (-7.94 a 5.45)	0.717	-0.96 (-7.65 a 5.74)	0.780
Global AP	52.82	-3.31 (-8.25 a 1.62)	0.192	0.00 (-4.93 a 4.93)	1.000
Global ML	60.84	-2.51 (-7.38 a 2.36)	0.315	0.36 (-4.51 a 5.22)	0.887
RQ	201.33	-45.13 (-88.55 a 1.71)	0.045*	-32.1 (-75.55 a 11.29)	0.151
Riesgo de caída	1.53	0.11 (-0.14 a 0.37)	0.394	-0.07 (-0.32 a 0.19)	0.608

Tabla V.14. Medias basales (antes de tomar la medicación) del valor de las pruebas que componen la posturografía. Cambio (coeficientes de regresión) de nivel de equilibrio a los 2 y 30 días y P-valor del contraste.

En la tabla V.14 encontramos evidencia significativa (P-valor= 0.045) de que a los 2 días el nivel de RQ baja por término medio -45.13 unidades (IC 95% entre -88.55 y -1.71) con respecto al basal, lo que interpretamos como una mejoría.

No encontramos evidencias de cambios con respecto a los valores basales, en las medidas del resto de variables de equilibrio en la posturografía ni a los 2 días ni a los 30 días. Lo que nos indica que **no hay evidencia de cambios en el equilibrio** de ninguna variable del TOS (somestésica, visual, vestibular, puntuaciones preferencial ni global), ni del examen del Riesgo de caída.

✓ **Para estudiar los cambios en VARIABLES BINARIAS:**

Las variables a explicar son:

- (a) Síntomas clínicos de equilibrio
- (b) Somestésica (anteroposterior y mediolateral)
- (c) Visual (anteroposterior y mediolateral)
- (d) Vestibular (anteroposterior y mediolateral)
- (e) Cociente RQ
- (f) Riesgo de caída.

La variable **síntomas clínico de equilibrio** toma valor “Si” cuando percibe en el paciente algún síntoma de desequilibrio y valor “No” cuando no se percibe ninguno. La variable riesgo de caída toma valor “Si” cuando se identifican en el paciente más de 2 factores de riesgo de caída y “No” cuando se identifican 2 o menos de 2 factores. El resto de variables toman valor “Si” cuando su valor no está dentro de los límites preestablecidos y valor “No” en caso contrario.

Para cada una de estas variables hacemos un modelo logístico de **medidas repetidas**, ajustado por individuo con **un efecto aleatorio**, donde la variable explicativa principal es el “Tiempo”. Con este modelo cuantificamos cuánto mayor es la probabilidad de estar “desequilibrado” en el día 2 que el basal y cuanto mayor es dicha probabilidad en el día 30 que en el basal. Los resultados obtenidos se ilustran en la tabla V.15.

Variable	Riesgo basal	OR día2 (95%IC)	Pval día2	OR día30 (95%IC)	Pval día30
Síntomas equilibrio	0.33	1.15 (0.41 a 3.28)	0.790	0.87 (0.3 a 2.49)	0.788
Somestésica AP	0.42	0.66 (0.23 a 1.86)	0.435	0.76 (0.27 a 2.13)	0.599
Somestésica ML	0.53	1.00 (0.42 a 2.4)	1.000	1.00 (0.42 a 2.4)	1.000
Visual AP	0.38	0.74 (0.25 a 2.18)	0.585	1.00 (0.34 a 2.95)	1.000
Visual ML	0.33	1.54 (0.53 a 4.44)	0.425	1.16 (0.4 a 3.32)	0.788
Vestibular AP	0.64	0.69 (0.26 a 1.84)	0.459	0.37 (0.13 a 1.02)	0.055*
Vestibular ML	0.76	0.67 (0.19 a 2.33)	0.533	0.24 (0.07 a 0.86)	0.028*
RQ	0.40	0.25 (0.08 a 0.78)	0.015*	0.29 (0.10 a 0.88)	0.028*
Riesgo de caída	0.13	2.12 (0.62 a 7.27)	0.234	1.24 (0.34 a 4.5)	0.744

Tabla V.15. Riesgo basal del valor de las pruebas que componen la posturografía. Odds Ratios de alteración de equilibrio a los 2 y 30 días respecto del nivel basal según las distintas pruebas posturográficas y P-valor del contraste.

Al analizar el segundo modelo encontramos los siguientes resultados significativos:

En la tabla V.15 encontramos que los pacientes tienen un 64% de probabilidad de presentar **desequilibrio vestibular anteroposterior** antes de comenzar el tratamiento (riesgo basal). Los datos muestran una moderada evidencia de **disminución** de este tipo de desequilibrio a los 30 días (OR=0.37, P-

valor= 0.055) de comenzar el tratamiento. Así mismo la probabilidad de presentar **desequilibrio vestibular mediolateral** antes de comenzar el tratamiento es de un 76% y en esta ocasión hay una fuerte evidencia de que a los 30 días **disminuye** este tipo de desequilibrio (OR=0.24, P-valor=0.028), es decir, mejora a los 30 días.

También encontramos que este tipo de pacientes tiene un 40% de probabilidad basal de que su **cociente RQ** este fuera de los límites establecidos y una fuerte evidencia de **reducción de esta probabilidad** a los 2 días (OR=0.25, P-valor=0.015) y a los 30 días (OR=0.29, P-valor=0.028), es decir, mejora el RQ.

Por último, nótese, que no hay evidencia de que tras iniciar el tratamiento cambie la probabilidad de padecer síntomas clínicos del equilibrio, ni evidencia significativa de cambios en el resto de los parámetros posturográficos del SOT (somestésico, visual) y examen de riesgo de caída.

5.2.2 Estudio sobre la influencia de las características basales en la modificación del riesgo de caída tras la administración del fármaco.

Para el estudio se construye un modelo de regresión para cada una de las variables basales dicotomizadas:

- Sexo (hombre/mujer)
- Edad ($\leq 60 / > 60$)
- Índice de masa corporal ($\leq 30 / > 30$)
- Tamaño del pie ($\leq M / > M$)
- Tipo de dolor (No/Sí para cada tipo)
- Localización del dolor (No/Sí para cada localización)

Cada modelo es una **regresión logística de medidas repetidas**, ajustado por individuo con un efecto aleatorio, donde la variable a explicar es el "Riesgo de caída" (dicotómica) y las variables explicativas son el "Tiempo", la variable basal correspondiente y su interacción.

Con este modelo comprobamos si el **riesgo de caída** cambia de modo distinto a lo largo del tiempo en las dos categorías de la variable basal.

Interacciones de variables binarias con cambio en el Riesgo de Caída

VARIABLES DEMOGRAFICAS						
		Basal (1)	Cambio a 2 días (2)		Cambio a 30 días (3)	
SEXO	N	N (% basal)	Dif (%)	P-valor	Dif (%)	P-valor
Hombre	13	3 (23.1%)	-1 (-7.7%)	0.588	-2 (-15.4%)	0.262
Mujer	32	3 (9.4%)	+5 (+15.6%)	0.085	+3 (+9.4%)	0.252
P-valor entre categorías (4)		0.237	0.147		0.122	
EDAD	N	N (% basal)	Dif (%)	P-valor	Dif (%)	P-valor
60 años o menos	27	5 (18.5%)	+0 (+0.0%)	1.000	-2 (-7.4%)	0.407
Más de 60 años	18	1 (5.6%)	+4 (+22.2%)	0.080	+3 (+16.7%)	0.150
P-valor entre categorías		0.246	0.138		0.1	
VARIABLES ANTROPOMETRICAS						
		Basal (1)	Cambio a 2 días (2)		Cambio a 30 días (3)	
IMC	N	N (% basal)	Dif (%)	P-valor	Dif (%)	P-valor
Menor o igual a 30	34	1 (2.9%)	+6 (+17.6%)	0.042	+3 (+8.8%)	0.182
Mayor a 30	11	5 (45.5%)	-2 (-18.2%)	0.331	-2 (-18.2%)	0.331
P-valor entre categorías (4)		0.006	0.033		0.102	
TAMAÑO PIE	N	N (% basal)	Dif (%)	P-valor	Dif (%)	P-valor
Talla M o menor	27	1 (+3.7%)	+6 (+22.2%)	0.035	+5 (+18.5%)	0.055
Mayor de talla M	18	5 (+27.8%)	-2 (-11.1%)	0.366	-4 (-22.2%)	0.074
P-valor entre categorías (4)		0.045	0.028		0.011	
TIPO DE DOLOR						
		Basal (1)	Cambio a 2 días (2)		Cambio a 30 días (3)	
VISCERAL	N	N (% basal)	Dif (%)	P-valor	Dif (%)	P-valor
No	41	6 (+14.6%)	+3 (+7.3%)	0.356	+1 (+2.4%)	0.744
Si	4	0 (+0.0%)	+1 (+25.0%)	0.996	+0 (+0.0%)	1.000
P-valor entre categorías (4)		0.996	0.996		1	
OSTEOMUSCULAR	N	N (% basal)	Dif (%)	P-valor	Dif (%)	P-valor
No	11	1 (+9.1%)	+0 (+0.0%)	1.000	-1 (-9.10%)	0.921
Si	34	5 (+14.7%)	+4 (+11.8%)	0.201	+2 (+5.9%)	0.502
P-valor entre categorías (4)		0.665	0.638		1	
NEUROPÁTICO	N	N (% basal)	Dif (%)	P-valor	Dif (%)	P-valor
No	12	0 (+0.0%)	+0 (+0.0%)	1.000	+1 (+8.3%)	0.997
Si	33	6 (+18.2%)	+4 (+12.1%)	0.215	+0 (+0.0%)	1.000
P-valor entre categorías (4)		0.999	1		0.999	

LOCALIZACIÓN DEL DOLOR						
		Basal (1)	Cambio a 2 días (2)		Cambio a 30 días (3)	
	N	N (% basal)	Dif (%)	P-valor	Dif (%)	P-valor
LUMBAR						
No	22	3 (+13.6%)	-1 (-4.5%)	0.620	-2 (-9.1.0%)	0.297
Si	23	3 (+13.0%)	+5 (+21.7%)	0.074	+3 (+13.0%)	0.238
P-valor entre categorías (4)		0.965	0.129		0.129	
CERVICAL						
No	27	4 (+14.8%)	+0 (+0.0%)	1.000	-1 (-3.7%)	0.665
Si	18	2 (+11.1%)	+4 (+22.2%)	0.096	+2 (+11.1%)	0.342
P-valor entre categorías (4)		0.725	0.198		0.317	
CRANEOFACIAL						
No	37	5 (+13.5%)	+3 (+8.1%)	0.327	1 (+2.7%)	0.726
Si	8	1 (+12.5%)	+1 (+12.5%)	0.480	0 (+0.0%)	1.000
P-valor entre categorías (4)		0.865	0.803		0.893	
MIEMBROS SUPERIORES						
No	30	5 (+16.7%)	-2 (-6.7%)	0.420	-3 (-10.0%)	0.215
Si	15	1 (+6.7%)	+6 (+40.0%)	0.024	+4 (+26.7%)	0.074
P-valor entre categorías (4)		0.341	0.02		0.033	
MIEMBROS INFERIORES						
No	28	3 (+10.7%)	+2 (+7.1%)	0.420	+0 (+0.0%)	1.000
Si	17	3 (+17.6%)	+2 (+11.8%)	0.382	+1 (+5.9%)	0.646
P-valor entre categorías (4)		0.508	0.923		0.743	
TORAX/ABDOMEN						
No	40	5 (+12.5%)	+4 (+10.0%)	0.214	+2 (+5.0%)	0.513
Si	5	1 (+20.0%)	+0 (+0.0%)	1.000	-1 (-20.0%)	0.941
P-valor entre categorías (4)		0.639	0.647		0.939	
GENERALIZADO						
No	35	4 (+11.4%)	+1 (+2.9%)	0.710	-1 (-2.9%)	0.681
Si	10	2 (+20.0%)	+3 (+30.0%)	0.144	+2 (+20.0%)	0.301
P-valor entre categorías (4)		0.494	0.309		0.284	

Tabla V.16. Efecto de características basales sobre la evolución en el riesgo de caída. (1) Riesgo de caída antes de iniciar el tratamiento, (2) Cambio en el riesgo de caída a los 2 días (diferencia con respecto al basal y P-valor), (3) Cambio en el riesgo de caída a los 30 días (diferencia con respecto al basal y P-valor), (4) P-valor del test de comparación entre categorías.

En la tabla V.16 encontramos los siguientes resultados significativos:

Variables antropométricas:

- ✓ Antes del tratamiento encontramos diferencias muy significativas (P-valor= 0.006) entre el riesgo de caída de los no obesos (2.9% en la muestra) y **los obesos** (45.5% en la muestra). A los 2 días los no obesos (IMC≤30) incrementa su riesgo de caída un 17.6% en la muestra mientras que los obesos disminuyen un -18.2% en la muestra su riesgo de caída. Esta diferencia en la evolución del riesgo es significativa (P-valor= 0.033). A los 30 días los cambios con respecto al basal son más parecidos y las diferencias entre obesos y no obesos pierden significación, lo que se puede interpretar como que los obesos con dolor tienen más riesgo de caída basal que se compensa a lo largo del tiempo de tratamiento.

- ✓ Antes del tratamiento encontramos diferencias ligeramente significativas (P-valor= 0.045) entre el riesgo de caída de pacientes con talla de pie M o menor (3.7% en la muestra) y los que tienen **talla de pie mayor que M** (27.8% en la muestra). A los 2 días los individuos con talla M o menor incrementan su riesgo de caída un 22.2% en la muestra mientras que los de talla superior a M disminuyen un -11.1% en la muestra su riesgo de caída. Esta diferencia en la evolución del riesgo es significativa (P-valor= 0.028). A los 30 días los cambios con respecto al basal son similares en los individuos con talla M o menor (18.5% en la muestra) pero más acusados en los individuos con talla mayor a M (- 22.2% en la muestra). Estas diferencias son significativas (P-valor= 0.011). Podríamos interpretarlo como que los pacientes con tamaño de pie pequeño tienen menos riesgo de caída basalmente, pero su riesgo aumenta en el tiempo con la medicación, al contrario que ocurre con los de tamaño de pie grande.

Localización del dolor:

- ✓ Antes del tratamiento no encontramos diferencias significativas (P-valor= 0.341) del riesgo de caída según tengan o no dolor en los **miembros superiores**. A los 2 días existen diferencias significativas en la evolución

con un incremento del 40% en los individuos con dolor en los miembros superiores y una reducción de -6.7% en los individuos sin dolor (P-valor=0.02). A los 30 días se mantienen las diferencias entre ambos grupos siguen siendo significativas (P-valor= 0.033).

El resto de características basales **no influye** en el riesgo de caída en el tiempo con la introducción de la medicación, de forma significativa.

5.2.3 Estudio sobre la modificación del dolor en los pacientes tras la administración de oxicodona a dosis de 5 mg.

Para el estudio, se construye un **modelo lineal de medidas repetidas**, ajustado por individuo, en el que la variable a explicar es “EVA” y la variable “Tiempo” es la explicativa. De esta forma cuantificamos la variación, por término medio, del dolor a los 2 días y a los 30 días de comenzar el tratamiento respecto del nivel basal. Los resultados se ilustran en la tabla V.17.

Variable	Media Basal	Cambio día2 (95%IC)	Pval día2	Cambio día30 (95%IC)	Pval día30
EVA	8.31	-1.98(-2.44 a -1.52)	<0.001*	-2.73(-3.2 a -2.27)	<0.001*

Tabla V.17. Media basal del nivel de dolor. Cambio (coeficientes de regresión) del nivel de dolor a los 2 y 30 días y P-valor del contraste.

Entre los muestreados, la media del dolor (medido con la escala EVA) antes de tomar la medicación es de 8.31 puntos. Los datos arrojan una fuerte evidencia estadística (P-valor< 0.001) de que, tanto a los 2 días como a los 30 días, **el grado de dolor es inferior al basal**. En particular, el grado de dolor a los dos días disminuye en 1.98 unidades (IC95%: -2.44 y -1.52) y a los 30 días disminuye en 2.73 unidades (IC95%: -3.2 y -2.27), ver tabla V.17.

5.2.4 Estudio sobre la influencia de las características basales en la modificación del dolor tras la administración del fármaco.

Para el estudio se construye un modelo de regresión para cada una de las variables basales dicotomizadas:

- Sexo (hombre/mujer)
- Edad ($\leq 60 / > 60$)
- Índice de masa corporal IMC ($\leq 30 / > 30$)
- Tamaño del pie ($\leq M / > M$)
- Tipo de dolor (No/Sí para cada tipo)
- Localización del dolor (No/Sí para cada localización)

Cada modelo es una **regresión lineal de medidas repetidas**, ajustado por individuo con un efecto aleatorio, donde la variable a explicar es el "EVA" y las variables explicativas son el "Tiempo", la variable basal correspondiente y su interacción.

Con este modelo comprobamos si el EVA cambia de modo distinto a lo largo del tiempo en las dos categorías de la variable basal.

Interacciones de variables binarias con cambio en el EVA

VARIABLES DEMOGRAFICAS						
		Basal (1)	Cambio a 2 días (2)		Cambio a 30 días (3)	
SEXO	N	Media (ES)	Dif (ES)	P-valor	Dif (ES)	P-valor
Hombre	13	8.15 (0.44)	-2.38 (0.44)	0.000	-3.00 (0.44)	0.000
Mujer	32	8.37 (0.28)	-1.81 (0.28)	0.000	-2.62 (0.28)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.67	0.276	NA	0.475	NA
EDAD	N	Media (ES)	Dif (ES)	P-valor	Dif (ES)	P-valor
60 años o menos	27	8.30 (0.31)	-2.04 (0.31)	0.000	-2.81 (0.31)	0.000
Más de 60 años	18	8.33 (0.38)	-1.89 (0.38)	0.000	-2.61 (0.38)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.939	0.761		0.676	
VARIABLES ANTROPOMETRICAS						
		Basal (1)	Cambio a 2 días (2)		Cambio a 30 días (3)	
IMC	N	Media (ES)	Dif (ES)	P-valor	Dif (ES)	P-valor
Menor o igual a 30	34	8.26 (0.27)	-2.00 (0.27)	0.000	-2.74 (0.27)	0.000
Mayor a 30	11	8.45 (0.48)	-1.91 (0.48)	0.000	-2.73 (0.48)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.732	0.87	NA	0.988	NA
TAMAÑO PIE	N	Media (ES)	Dif (ES)	P-valor	Dif (ES)	P-valor
Talla M o menor	27	8.26 (0.27)	-2.00 (0.27)	0.000	-2.74 (0.27)	0.000
Mayor de talla M	18	8.45 (0.48)	-1.91 (0.48)	0.000	-2.73 (0.48)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.732	0.87	NA	0.988	NA
TIPO DE DOLOR						
		Basal (1)	Cambio a 2 días (2)		Cambio a 30 días (3)	
VISCERAL	N	Media (ES)	Dif (ES)	P-valor	Dif (ES)	P-valor
No	41	8.27 (0.25)	-1.98 (0.25)	0.000	-2.76 (0.25)	0.000
Si	4	8.75 (0.79)	-2.00 (0.8)	0.014	-2.50 (0.8)	0.002
P-valor entre categorías (4)		0.564	0.977		0.76	
OSTEOMUSCULAR	N	Media (ES)	Dif (ES)	P-valor	Dif (ES)	P-valor
No	11	8.64 (0.48)	-2.82 (0.47)	0.000	-3.18 (0.47)	0.000
Si	34	8.21 (0.27)	-1.71 (0.27)	0.000	-2.59 (0.27)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.435	0.043		0.276	
NEUROPÁTICO	N	Media (ES)	Dif (ES)	P-valor	Dif (ES)	P-valor
No	12	7.92 (0.45)	-2.08 (0.46)	0.000	-2.83 (0.46)	0.000
Si	33	8.45 (0.27)	-1.94 (0.28)	0.000	-2.70 (0.28)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.312	0.79		0.801	

LOCALIZACIÓN DEL DOLOR						
		Basal (1)	Cambio a 2 días (2)		Cambio a 30 días (3)	
	N	Media (ES)	Dif (ES)	P-valor	Dif (ES)	P-valor
LUMBAR						
No	22	8.32 (0.33)	-2.55 (0.33)	0.000	-3.00 (0.33)	0.000
Si	23	8.30 (0.32)	-1.43 (0.32)	0.000	-2.48 (0.32)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.976	0.018		0.262	
CERVICAL						
No	27	8.04 (0.29)	-2.11 (0.31)	0.000	-2.96 (0.31)	0.000
Si	18	8.72 (0.36)	-1.78 (0.37)	0.000	-2.39 (0.37)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.14	0.492		0.238	
CRANEOFACIAL						
No	37	8.19 (0.26)	-1.97 (0.26)	0.000	-2.81 (0.26)	0.000
Si	8	8.88 (0.55)	-2.00 (0.56)	0.001	-2.38 (0.56)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.263	0.965		0.485	
MIEMBROS SUPERIORES						
No	30	8.27 (0.29)	-2.07 (0.29)	0.000	-2.83 (0.29)	0.000
Si	15	8.40 (0.41)	-1.80 (0.41)	0.000	-2.53 (0.41)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.791	0.599		0.554	
MIEMBROS INFERIORES						
No	28	8.25 (0.3)	-2.18 (0.3)	0.000	-2.96 (0.3)	0.000
Si	17	8.41 (0.38)	-1.65 (0.38)	0.000	-2.35 (0.38)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.738	0.278		0.212	
TORAX/ABDOMEN						
No	40	8.28 (0.25)	-1.98 (0.25)	0.000	-2.78 (0.25)	0.000
Si	5	8.60 (0.71)	-2.00 (0.71)	0.006	-2.40 (0.71)	0.001
P-valor entre categorías (4)		0.667	0.974		0.622	
GENERALIZADO						
No	35	8.23 (0.26)	-2.23 (0.26)	0.000	-2.97 (0.26)	0.000
Si	10	8.60 (0.48)	-1.10 (0.49)	0.028	-1.90 (0.49)	0.000
P-valor entre categorías (4)		0.494	0.046		0.058	

Tabla V.18. Efecto de características basales sobre la evolución del EVA. (1) EVA antes de iniciar el tratamiento, (2) Cambio en el EVA a los 2 días (diferencia con respecto al basal y P-valor), (3) Cambio en el EVA a los 30 días (diferencia con respecto al basal y P-valor), (4) P-valor del test de comparación entre categorías.

En la tabla V.18 encontramos los siguientes resultados significativos:

Tipo de dolor:

- ✓ Encontramos evidencia (P-valor= 0.043) de que los pacientes **sin dolor osteomuscular** muestran una mayor reducción media (-2.82 en la muestra) del EVA a los 2 días que los pacientes con dolor osteomuscular (-1.71 en la muestra). Sin embargo a los 30 días los cambios se igualan más en ambos grupos (P-valor= 0.276). Es decir, hay evidencia de que el tratamiento es menos eficaz en el alivio del dolor en los pacientes con dolor osteomuscular, al inicio del tratamiento.

Localización del dolor:

- ✓ Encontramos fuerte evidencia (P-valor= 0.018) de que los pacientes **sin dolor en la zona lumbar** muestran una mayor reducción media (-2.55 en la muestra) del EVA a los 2 días que los pacientes con dolor en esta zona (-1.43 en la muestra). Sin embargo a los 30 días los cambios se igualan más en ambos grupos (P-valor= 0.262). Luego, hay evidencia de que el tratamiento es menos eficaz en el alivio del dolor en los pacientes con dolor lumbar, al inicio del tratamiento.
- ✓ Encontramos evidencia (P-valor= 0.046) de que los pacientes **sin dolor generalizado** muestran una mayor reducción media (-2.23 en la muestra) del EVA a los 2 días que los pacientes con dolor generalizado (-1.10 en la muestra). A los 30 días encontramos una evidencia similar (P-valor= 0.058). Deducimos pues, que el tratamiento es menos eficaz en el alivio del dolor en los pacientes con dolor generalizado durante todo el tratamiento.

El resto de características basales **no influye** en el alivio del dolor en el tiempo con la introducción de la medicación, de forma significativa.

5.2.5 Estudio sobre si existe relación entre la mejoría en el dolor y tener mayor riesgo de caída tras tomar la medicación.

Para realizar el estudio construimos un **modelo de regresión logística** el que la variable explicada es el riesgo de caída a los 30 días y la principal variable explicativa es el grado de alivio a los 30 días.

Para estimar el efecto del grado de alivio controlaremos por las posibles variables confusoras: Dolor basal (EVA Basal), riesgo de caída basal, sexo, edad, IMC y grupo de edad.

Riesgo de caída a los 30 días	O Ratio (95%IC)	P-valor
Grado Alivio a 30 días	0.91 (0.51 a 1.62)	0.746
Dolor basal	1.20 (0.41 a 3.51)	0.746
Riesgo de caída basal	1.04 (0.06 a 19.24)	0.982
Grupo de edad	1.56 (0.22 a 11.31)	0.658
Sexo	2.50 (0.25 a 25.31)	0.438
Índice de masa corporal	1.09 (0.88 a 1.36)	0.441

Tabla V.19. Odds Ratio del riesgo de caída a los 30 días respecto del grado de alivio y respecto de posibles variables confusoras. P-valor del contraste.

Los datos **no muestran evidencias significativas** de que las posibilidades de perder el equilibrio dependan del grado de alivio tras la medicación, tabla V.19.

5.2.6 Valoración de distintas opciones de tratamiento dependiendo la evaluación de los resultados de alivio del dolor con oxicodona/naloxona a dosis de 5/2.5 mg.

Para realizar dicha evaluación se consideran las opciones:

- (1) Se mantiene tratamiento con oxicodona/naloxona a dosis de 5 mg si:
Mejoría suficiente y no afectación significativa del equilibrio.
- (2) Aumento de la dosis de oxicodona/ naloxona a dosis de 10 mg o más:
Mejoría insuficiente y no afectación significativa del equilibrio
- (3) Se retira tratamiento con oxicodona/naloxona a dosis de 5 mg si:
Afectación del equilibrio o control insuficiente y/o no mejoría.

Y las variables:

- a) Control: Definimos “Si -control” cuando el paciente presenta a los 30 días un EVA menor o igual a 6 y valor “No-control” cuando su EVA a los 30 días es mayor a 6.
- b) Mejoría: Definimos “Si-mejoría ” cuando la diferencia entre el EVA basal y el EVA a los 30 días es mayor o igual a 2 puntos y valor “No-mejoría” cuando dicha la diferencia es menor a 2.
Si existe mejoría pero el EVA del paciente a los 30 días del tratamiento es superior a 6 decimos que ha sufrido una mejoría insuficiente. Si, por el contrario, a los 30 días el paciente experimenta mejoría pero su EVA es menor o igual a 6 hablamos de mejoría suficiente.
- c) Afectación de equilibrio: Definimos “Si-afectación” cuando encontramos más de 2 factores de riesgo de caída y “No-afectación” cuando encontramos menos de 2 factores a los 30 días de comenzar con el tratamiento.

La tabla V.20 recoge la distribución de los pacientes en función de su mejoría y de si han controlado el dolor a los 30 días de comenzar el tratamiento. Entre los resultados destacamos que:

- El 66.7% de los pacientes ha controlado su dolor, (IC95% entre 51.1% y 80%).
- El 84.4% de los pacientes ha mejorado su dolor, (IC95% entre 72.2% y 94.0%).
- El 62.2% de los pacientes ha experimentado una mejoría suficiente, (IC95% entre 47.0% y 76.2%)
- El 22.2% de los pacientes ha experimentado una mejoría insuficiente, (IC95% entre 11.2% y 37.1%).
- El 11.1% de los pacientes no ha experimentado mejoría y tampoco ha controlado su dolor, (IC95% entre 3.7% y 24.1%).

Mejoría D=EVA _{basal} -EVA _{30d}	Control a los 30 días		
	EVA<7 (95%IC)	EVA>6 (95%IC)	Total (95%IC)
D>1	62.2% (47.0 % a 76.2 %)	22.2% (11.2 a 37.1%)	84.4% (72.2% a 94.0%)
D<2	4.4% (0.5 % a 15.1 %)	11.1% (3.7 % a 24.1%)	15.6% (6.5% a 29.5%)
Total	66.7% (51.1 % a 80 %)	33.3% (20.0 % a 48.9 %)	100%

Tabla V.20. Distribución de los pacientes en función de su mejoría de y si han controlado el dolor a los 30 días de comenzar el tratamiento. Intervalos de confianza al 95% de las proporciones poblacionales.

Afectación significativa del equilibrio	Mejoría / Control a los 30 días				Total
	Suficiente	Insuficiente	No-mejoría		
	Control	No control	Control	No control	
NO afectación	24 (1)	8 (2)	2	4 (3)	38
SI afectación	4 (3)	2 (3)	0	1 (3)	7
Total	28	10	2	5	45

Tabla V.21. Distribución de los pac. Según su mejoría y grado de afectación del equilibrio a los 30 días (entre paréntesis anotamos la opción terapéutica, de las definidas arriba, en la que se encuentran los pacientes).

Tras analizar los datos, ver tabla y V.20 y V.21, encontramos que:

- ✓ Se mantendría el tratamiento en 24 pacientes ($24/45 = 53.3\%$) con IC95% (entre 37.9% y 68.3%).
- ✓ Se aumentaría la dosis de oxicodona en 8 pacientes ($8/45 = 17.8\%$) con IC95% (entre 8.0% y 32.1%).
- ✓ Se retiraría el tratamiento a 11 pacientes ($11/45 = 24.5\%$) con IC95%(entre 12.9% y 39.5%).

VI - DISCUSIÓN

VI - DISCUSIÓN

6.1 DOLOR

El dolor tiene un efecto determinante en la salud física y psicológica. Existe una relación directa entre la intensidad del dolor y el grado de afectación de la calidad de vida de los pacientes.

El dolor crónico aumenta los costes y el uso de recursos sanitarios y, en particular en los ancianos, reduce las actividades sociales y aumenta los trastornos del sueño, la depresión, la ansiedad, el deterioro cognitivo, la desnutrición y el riesgo de caída (99-101).

Nuestro objetivo es averiguar si la dosis de inicio de un opioide potente (oxicodona/naloxona) influye en el equilibrio postural de los pacientes con dolor crónico, medido con posturografía.

6.1.1 Resultados del análisis descriptivo.

El dolor tiene una alta prevalencia en la población general española y un impacto significativo en las relaciones laborales y sociales, lo que repercute en la calidad de vida de los pacientes (102).

Más de un tercio de las personas mayores de 18 años presentan algún tipo de dolor, y el 23,4% tiene dolor crónico, lo que es particularmente común en los ancianos, donde más de la mitad padece dolor crónico. Esto puede ser explicado por el mayor número de enfermedades concomitantes en las personas conforme avanza la edad. En edades laboralmente activas (entre 45 y 64 años de edad) la prevalencia es también muy alta, de casi un 30%.

La mayor prevalencia de dolor en las mujeres puede estar relacionada con su mayor prevalencia de enfermedades reumáticas y dolores de cabeza.

Las extremidades inferiores, la espalda (niveles lumbar y cervical) y la cabeza son las localizaciones involucradas más comúnmente. El dolor de cabeza es más frecuente en personas más jóvenes y su frecuencia disminuye con la edad. Por el contrario, el dolor en las piernas y los pies aumenta con la edad.

Según los resultados del análisis descriptivo de los parámetros demográficos y antropométricos de los pacientes de nuestro trabajo, la edad media es de 55 años, el 70 % son mujeres, el peso medio de 75 kg la altura media de 160 cm y el IMC 28. Más del 70% presenta dolor osteomuscular y/o neuropático y predominantemente de localización lumbar y en miembros inferiores.

El resultado del análisis de nuestros datos coincide con los resultados globales obtenidos de la población incluida en el estudio ITACA (103), realizado en 2004, que describe la prevalencia del dolor crónico no oncológico en cien Unidades de Tratamiento del Dolor en España y que incluye a más de mil pacientes: la mayor parte de los pacientes pertenecen al sexo femenino, tienen una edad comprendida entre 55 y 70 años, padecen sobretodo dolor crónico de origen lumbar degenerativo o inflamatorio y tienen sobrepeso.

El dolor es más prevalente conforme avanza la edad, predomina en mujeres y en aquellos con baja escolaridad.

Afecta más de la mitad de las personas mayores de 65 años y reduce la funcionalidad entre el 45-80% de los residentes en centros geriátricos (104). El dolor de origen músculo-esquelético aumenta con la edad. En particular, el dolor relacionado con artropatías degenerativas aumenta de manera exponencial hasta al menos los 90 años de edad (99). De hecho, el dolor crónico es predominantemente nociceptivo en los adultos de edad avanzada, pero también es frecuente el dolor neuropático o mixto (100).

6.1.2 Justificación del uso de opioides en dolor. Escalera OMS

La Organización Mundial de la Salud (OMS), se reúne en Ginebra en 1984 y publica su primera edición en 1986 de la guía para el alivio del dolor en el cáncer (18).

Es entonces cuando se habla por primera vez de “escalera analgésica” haciendo referencia al carácter escalonado del tratamiento en el tiempo, que vendría determinado por la intensidad del dolor (105).

Pronto se comprobó su eficacia con resultados de reducción del dolor hasta en dos tercios, cuando se trataba de dolor oncológico (106).

Con el desarrollo de nuevos fármacos analgésicos la original escalera compuesta de tres peldaños, se ha quedado obsoleta.

En el primer escalón, los AINEs han sufrido pocas modificaciones salvo la entrada en el mercado de los nuevos Coxibs.

El segundo peldaño se ha visto modificado por la entrada en el mercado del tramadol, que ha desplazado a la codeína por su mejor tolerancia y perfil de efectos secundarios, en el tratamiento del dolor moderado.

Pero es el tercer escalón el que ha tenido una gran “avalancha” de nuevos fármacos opioides potentes para el tratamiento del dolor severo compitiendo con la morfina, con nuevas vías de administración y fórmulas de presentación que permiten la introducción del medicamento con dosis mínimas y de forma graduada, con un excelente perfil de seguridad. Este hecho implica que algunos opioides mayores desciendan de escalón y se administren en dolores tanto moderados (a dosis pequeñas) como severos (a dosis más altas).

Es por ello que Torres et al, en el año 2002, proponen la sustitución de la “escalera analgésica” por el “ascensor analgésico” (20). Hace a la escalera responsable del retrasar y enlentecer el tratamiento de muchos cuadros dolorosos por tener que cumplir un orden gradual y escalonado que muchas veces constituye una pérdida de tiempo.

Propone un nuevo concepto de ascensor analgésico, en el que el paciente, como si estuviera en un ascensor, partiendo de la base de los fármacos coadyuvantes, elige el “piso” de analgésicos directamente, dependiendo de la intensidad del dolor. De este modo, si el dolor es leve, elegirá el piso del tratamiento con AINEs. Si el dolor es moderado, elegirá el piso del tratamiento con AINEs en combinación con opioides débiles, si es moderado-severo o severo elegirá AINEs con opioides potentes y si el dolor es insoportable se bajará en un piso de unidades especializadas en tratamiento del dolor (107).

Se han hecho varias propuestas de modificaciones de la escalera analgésica de la OMS (19):

En el dolor oncológico, gracias al manejo de opioides potentes a dosis bajas, con subida de dosis gradual según va aumentando el dolor, implica menor tasa de efectos adversos con mayor satisfacción del paciente (108, 109). En el dolor insoportable cabe la posibilidad de derivación a unidades especializadas para realización de técnicas invasivas que aliviarían hasta un 30 % del dolor que no se puede aliviar por otros medios (110).

En el dolor agudo y en el dolor postoperatorio, los esquemas de la escalera analgésica no sirven. Interesa el alivio inmediato del dolor, por lo que, dependiendo de la intensidad del dolor, se puede comenzar con analgésicos potentes para cambiar de forma paulatina a fármacos con menor potencia analgésica. Pero, aunque no se discute el uso inmediato de opioides potentes, se infrutilizan frecuentemente (111).

En el dolor crónico, tanto oncológico como no oncológico, se mantiene la escalera analgésica, con todos los peldaños, aunque lo marca el tratamiento es la intensidad del dolor, sin paso previo por los AINEs o los opioides débiles si el dolor así lo establece (112).

Desde la década de 1990, numerosos artículos médicos se han publicado promoción de los opioides como un tratamiento seguro para los pacientes con dolor crónico (27, 28, 31, 101).

A pesar de la extensa utilización y actual consumo de opioides en

pacientes afectados de dolor crónico, en el caso particular del dolor no oncológico, su eficacia y seguridad sólo ha sido demostrada en ensayos clínicos a corto plazo. Pero el conocimiento de su seguridad y efectividad a largo plazo sigue siendo escaso. La evidencia por tanto es débil y procede de estudios básicamente observacionales (113-115). Su uso tiene que ser indicado con precaución y valorado de forma individualizada, teniendo en cuenta la posibilidad de abuso y/o adicción (116-120).

Cada vez son más las iniciativas de las sociedades científicas para elaborar las guías de buena práctica clínica para un uso adecuado de los opioides en el DCNO, con el fin del adecuado manejo de los pacientes y la mejora de su calidad de vida. En este contexto, uno de los objetivos de la actual Convocatoria del 2017 de Buenas Prácticas en el Sistema Nacional de Salud es la identificación y difusión de buenas prácticas en dolor crónico.

En definitiva, y aplicado a este estudio, el uso de dosis bajas de un opioide potente como es la oxicodona como manejo inicial en el paciente con dolor crónico, estaría indicado en el marco de manejo del dolor moderado y severo, y siguiendo la escalera analgésica de la OMS en algunos pacientes con paso previo por el primer y segundo escalón con el uso de tramadol, y en otros pacientes aplicando los nuevos criterios de indicación de opioides mayores directamente, sin necesidad de paso previo por segundo peldaño, con el fin de conseguir un alivio rápido con menos efectos secundarios y mayor calidad de vida del paciente.

6.1.3 Elección del opioide en dolor crónico. Oxycodona

A la hora de la elección de la oxycodona como opioide en el presente estudio se tuvieron en consideración que el uso de opioides en el dolor crónico viene condicionado por los siguientes factores (121):

- La intensidad del dolor y la respuesta al tratamiento marcarán el opiáceo a elegir que puede ser administrado por vía oral (morfina, oxycodona, tapentadol, hidromorfona o metadona) o transdérmica (fentanilo, buprenorfina).

En el presente trabajo cabe destacar que se trataba de pacientes con dolor moderado y severo en el que el uso de opioides débiles fue insuficiente o con indicación de introducirlos directamente según el concepto de ascensor analgésico (20, 107).

- La farmacocinética y la fórmula elegida son determinantes. Se elegirá la vía oral en principio por ser cómoda y ofrecer cada vez más formulaciones fáciles de usar. El desarrollo de fórmulas orales de liberación prolongada consigue reducir las tomas diarias y mejorar el cumplimiento del tratamiento.

Entendemos por liberación prolongada (22, 122) aquellas fórmulas farmacéuticas de liberación modificada que consiguen una liberación más lenta del principio activo que las fórmulas de liberación convencional.

En este estudio se usan comprimidos orales de oxycodona en asociación con naloxona de liberación prolongada cada doce horas que es una vía de administración y un intervalo de dosis cómodo para el paciente (122).

- La experiencia anterior del médico con uno u otro opioide va a determinar la prescripción. Siendo buena no habrá que cambiar. Se cambiará si el paciente no tolera el opioide o precisa una vía distinta de administración.

- También será necesario la titulación de la dosis hasta conseguir el efecto deseado con la menor cantidad de efectos adversos (123). El éxito terapéutico dependerá de la titulación adecuada de la dosis inicial y la evaluación continuada de la respuesta a lo largo del tratamiento.

A pesar de que las recomendaciones internacionales vigentes que recomiendan iniciar el tratamiento del dolor moderado a grave con morfina de liberación inmediata, se emplean los opioides de liberación prolongada y las formulaciones transdérmicas con mucha frecuencia.

El fentanilo posee unas características farmacocinéticas que lo convierten en un fármaco adecuado para ser administrado por vía transdérmica en forma de parches pero, dada la liberación lenta de la droga de estos, no se recomienda su empleo al inicio de la terapia con opioides.

La presentación de oxicodona que se combina con naloxona minimiza el principal efecto adverso de ésta, que es el estreñimiento. La proporción en el comprimido es siempre 2/1, y se comercializa en dosis desde 5 mg/ 2.5 mg a 40 mg/ 20 mg. Se administra cada 12 horas.

En este estudio se utiliza la preparación de Oxicodona/naloxona a dosis de 5/2.5 mg porque es la dosis de inicio más baja y así poder titular según respuesta. Hay que tener en cuenta que nuestros pacientes no recibían previamente opioides mayores. La dosis de opioide débil tomado previamente (tramadol), en ningún caso superaba los 200 mg al día.

- Si existe patología asociada se verá limitada indicación de opiáceos. Si existe insuficiencia renal puede haber acumulación de metabolitos tóxicos. La presencia de patología respiratoria puede ocasionar depresión respiratoria al administrar el opioide. La asociación con otros fármacos puede incrementar los efectos secundarios de ambos.

En conclusión, pensamos que la oxicodona, en combinación con la naloxona, constituye nuestra mejor opción a la hora de elegir opioide, porque aún la indicación de tratamiento de dolor moderado y severo en dolor tanto oncológico como no oncológico, incluso en pacientes mayores, con un perfil farmacocinético y farmacodinámico seguro y predecible, con posibilidad de titulación de dosis, con fórmula oral de liberación prolongada cómoda para el paciente cada 12 horas y que no interfiere con la ingesta de alimentos. Además, se presenta en un comprimido que asocia naloxona como antagonista de los efectos sobre la disfunción intestinal, que es el principal efecto secundario a largo plazo

de los opioides y que nos permite la mejor adhesión al tratamiento y al estudio de nuestros pacientes.

En el presente trabajo, todos los pacientes presentaban dolor moderado-severo no controlado con tratamientos previos. Ningún paciente estaba en tratamiento previo con opiáceos mayores, aunque sí podían llevar tratamiento previo con tramadol (hasta 200 mg/día) y coadyuvantes.

El hecho de que el paciente recibiera tratamiento previo o no con tramadol, como opioide débil, o con fármacos coadyuvantes como antiepilépticos, antidepressivos o benzodiazepinas no influyó a la hora de selección de pacientes, porque según el diseño pretest/postest dentro del mismo paciente, no supone un sesgo sobre la medición del equilibrio.

6.1.4 Farmacología de la oxycodona. Elección de la dosis de titulación

La oxycodona es un opioide potente que posee algunas características que le acercan al opioide ideal: posee vida media corta, larga duración de acción, una farmacocinética predecible, fácil titulación y efectos adversos tolerables (124, 125).

La vía oral es la vía de administración más frecuente de la oxycodona. Su biodisponibilidad es de un 60% con una gran variabilidad entre individuos, de un 50- 87% (126). La biodisponibilidad no se afecta con la ingesta de alimentos (46) o por la edad (ancianos) (47) . Los preparados de liberación prolongada nos permiten la administración cada 12 horas o como máximo cada 8 horas, de ésta forma se consigue un efecto analgésico en aproximadamente 1 hora en el 90 % de los pacientes y se mantienen durante 10-12 horas (127).

La oxycodona tiene un metabolismo de primer paso hepático cuando se administra por vía oral y es metabolizada en el hígado por el sistema citocromo P450. La oxycodona, se excreta por la orina en forma libre y como glucuronos conjugados (128) por lo que puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal sobre todo grave, siendo necesario comenzar el tratamiento con dosis más bajas (un tercio o la mitad de la dosis habitual) y realizar un ajuste muy individualizado de la dosificación. También se excreta por la leche materna.

La vida media de la eliminación es aproximadamente 8 horas tras la administración oral de los preparados de liberación prolongada.

En la insuficiencia hepática hay una alteración del sistema enzimático citocromo P 450, y se recomienda reducir la dosis un 50% o menos de la dosis habitual e incrementar el intervalo de tiempo entre una y otra dosis dependiendo del grado de afectación de la función hepática (129).

Se debería ajustar la dosis según el peso corporal y comenzar el tratamiento en las mujeres con dosis más bajas, pues se ha observado que a igualdad de dosis, los niveles plasmáticos de la oxicodona y sus efectos farmacológicos son ligeramente mayores en las mujeres que en los hombres debido fundamentalmente al menor peso corporal de las mujeres. En pacientes caquéticos es necesario ajustar a la mitad e incluso a un tercio, la dosis de un paciente estándar (127).

En la población anciana con alteraciones orgánicas serias es importante bajar las dosis hasta un 50 % de la normal, pues a nivel farmacocinético, las concentraciones plasmáticas de oxicodona son un 15 % superiores comparadas con la población adulta joven. A nivel farmacodinámico, la duración del fármaco puede que esté aumentada (30).

La concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 2,6 horas después de la administración de la oxicodona de liberación prolongada. Se alcanza unos niveles plasmáticos estacionarios en 24-36 horas y su fijación a las proteínas son del 38-45 % (130). Es debido a ello, que en nuestro estudio se consideró valoración a las 48 horas de la introducción de la medicación, considerando así que en todos los pacientes se habría logrado el nivel plasmático estacionario de oxicodona.

La oxicodona de 5 mg de liberación prolongada es de gran utilidad como dosis inicial para realizar una titulación de opioides, escalando dosis a partir de las 48 horas, con lo que se minimiza la incidencia de efectos secundarios y disminuye el riesgo de abandono terapéutico que estos conllevan. De esta forma se consigue eliminar el principal obstáculo para llevar a la práctica el "Ascensor Analgésico" (107).

6.1.5 Naloxona

Los agonistas opioides, como la oxycodona, provocan un aumento del tono muscular en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres y, una inhibición de la actividad neurógena con reducción de la motilidad. Como consecuencia, se retrasa el vaciamiento gástrico, disminuye el peristaltismo intestinal y se contraen los esfínteres. Clínicamente se manifiesta con la aparición de estreñimiento y, un aumento de la presión en las vías biliares con hipertonia del esfínter de Oddi, disminuyendo la secreción biliar y pancreática. Estas acciones tienen un componente central y otro periférico e implican fundamentalmente a los receptores μ (39, 62).

Recientemente se han desarrollado nuevas fórmulas para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides, con antagonistas como la naloxona que compite con los receptores opioides periféricos e invierte los efectos gastrointestinales. Hay varios estudios que avalan la efectividad de esta asociación (64, 131-134).

A la hora de la elección del opioide para el presente estudio y debido a la existencia en el mercado, de oxycodona LP en asociación con naloxona, como componente para evitar la disfunción gastrointestinal, pensamos que era la mejor manera de adhesión de los pacientes al estudio sin tener además, que añadir otra medicación para el tratamiento del estreñimiento.

6.1.6 Oxycodona/ Naloxona en el Dolor Crónico.

En los últimos años, se han llevado a cabo estudios (134-136) y revisiones (137, 138) sobre la superioridad del coste-beneficio de la oxycodona combinada con naloxona en comparación con oxycodona aislada para el tratamiento del dolor crónico.

Así mismo, la eficacia y seguridad de la oxycodona combinada con naloxona ha sido ampliamente probada en estudios observacionales (139-141), experimentales (142, 143), opiniones de expertos (131), así como en revisiones (41,

57, 144), en pacientes con dolor crónico, tanto oncológico (145) como no oncológico (132, 146).

Los estudios a largo plazo de oxicodona LP para el tratamiento del dolor crónico no oncológico, muestran que la mayor necesidad de titulación de la dosis se produce durante los primeros 3 meses para la mayoría de los pacientes, después de lo cual la escalada de la dosis es mínima (147).

Mención especial merece aquí el tratamiento con oxicodona en el anciano por sus posibles implicaciones con el riesgo de caídas, aunque se discutirá de forma pormenorizada en otro apartado. Así, Alcántara et al, en el año 2015 (148) hace referencia a dos estudios de eficacia y tolerabilidad de dosis bajas de oxicodona/naloxona para el tratamiento del dolor crónico no oncológico en pacientes geriátricos (149, 150), y llegan a la conclusión de que la oxicodona en dosis bajas puede ser eficaz y bien tolerada en el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con dolor crónico moderado a intenso. Además de su eficacia, consideran a la oxicodona en dosis bajas como una opción analgésica segura en esta población frágil.

En el presente estudio, los datos arrojan una fuerte evidencia de que, tanto a los dos días como a los treinta días, el grado de dolor es inferior al basal, luego concluimos que el tratamiento con oxicodona/naloxona mejora el dolor, medido con EVA, de nuestros pacientes con dolor crónico.

Además, no encontramos evidencia significativa de que las posibilidades de perder el equilibrio por aumento del riesgo de caída dependan del grado de alivio del dolor tras tomar la medicación.

6.2. EQUILIBRIO

6.2.1. Importancia de la posturografía.

El empleo de equipos de posturografía resulta útil como método para objetivar y cuantificar los trastornos del equilibrio.

Sin embargo, este instrumento para medir el equilibrio tiene una serie de limitaciones en su uso (67):

-Existe una gran variabilidad de paciente a paciente de los límites de normalidad en la población general (151), sin existir tendencias sistemáticas individuales o de grupo, aunque las distribuciones por percentiles derivadas de una población relativamente grande de sujetos normales proporcionan una base estadística para la comparación con la oscilación postural de sujetos anormales.

-Así mismo, existe una considerable variabilidad intraindividual que es la principal fuente de varianza y que nos indica una falta de fiabilidad a la hora de repetir los estudios(152).

- No existe protocolos técnicos, equipos ni parámetros estandarizados (153). Existen en el mercado diversos equipos de plataformas posturográficas que miden el equilibrio con distintos métodos y parámetros. Sin embargo, no existe ningún estudio que compare el sistema Synapsys con el resto de equipos.

-Existen fenómenos de aprendizaje y de fatiga en el sujeto que dificultan la reproductividad de la posturografía (154).

-Patología osteomuscular o de coordinación asociada que puedan dificultar la ejecución o impedir la realización de la prueba.

-La influencia de añadir una tarea cognitiva y que influye en la comprensión del paciente de las normas para realizar la prueba (155).

- La atención que debe prestar el paciente y motivación a la hora de controlar la postura durante la realización de la prueba revelan la importancia de la cognición en el control del equilibrio (156, 157).

- La ansiedad del paciente a la hora de realizar las pruebas encima del posturógrafo influye en la respuesta vestíbulo-espinal (158).

-El dolor, que puede alterar el control postural; incluso el contexto emocional puede jugar un papel crucial en la producción de movimiento (159).



Fig. VI.1. Foto del posturógrafo SPS® Synapsys

6.2.2. Características técnicas del posturógrafo SPS de Synapsys®

En la valoración en el presente estudio de las características técnicas del posturógrafo usado SPS® de Synapsys, no se encontraron trabajos previos que compararan otros equipos con éste posturógrafo en cuestión.

Balaguer, en su Tesis Doctoral, analiza las características del posturógrafo usado en su estudio, con lo que proponemos una comparativa con el de nuestro trabajo (67).

1) Por un lado, en el análisis técnico, hay que valorar los aspectos de metodología que más han variado a lo largo del tiempo:

- Respecto al tiempo de exploración, debe ser el suficiente para no artefactar con distorsiones transitorias pero corto para evitar el efecto del aprendizaje (160). En nuestro trabajo se hicieron dos registros de 20 segundos, tiempo considerado suficiente para que no influyeran las posibles referencias visuales memorizadas ni la fatiga del paciente.

- El número de registros en cada prueba no está estandarizado (161). En este estudio, en el Test de Organización Sensorial, se realizaron 2 adquisiciones por condición y se calculó el valor medio.

- La frecuencia de registros de la posición por segundo, también llamada frecuencia de muestreo, debe reflejar de forma veraz cómo se comporta el centro de presiones del paciente. La plataforma SPS de Synapsys® registra las sucesivas posiciones del centro de presión a 100 Hz en condiciones estáticas o dinámicas, para ello utiliza una plataforma dinámica con tres sensores separados entre sí 40 centímetros formando un triángulo (anexo 3).

- La posición de los pies, que es fundamental, pues pies muy separados implican mayor base de sustentación y más fácil control de la postura. En este trabajo se siguieron las recomendaciones de kapteyn que estandarizaron las medidas con los pies descalzos formando un ángulo de 30 grados (75).

2) Por otro lado, nos interesa conocer la aportación de cada aferencia sensorial de forma separada en el equilibrio del paciente (67).

Para conseguirlo, se propone al paciente la realización de distintas pruebas en orden de complejidad creciente que alteran de forma selectiva los sistemas visual, vestibular y propioceptiva. Ésta es la base del SOT, el examen RQ y la prueba del Riesgo de Caída de nuestro posturógrafo.

- Para alterar la información somestésica, Black et al (81), proponen distorsionar la entrada de información mediante la oscilación de la plataforma proporcionalmente a la oscilación del propio paciente, con lo que se pierde la información proporcionada por los receptores en el tobillo.

En el presente estudio, la distorsión de la información somestésica se logra con la colocación de un colchón de gomaespuma ("foam"), sobre la base de plataforma estática, según la propuesta de Shumway-Cook et al (80).

- Para distorsionar o evitar la información visual, se han propuesto distintos modelos de "visión referenciada", en el que existe un entorno visual móvil que oscila a la vez que el balanceo del cuerpo (162).

En nuestro trabajo, la información visual fue distorsionada mediante la utilización de estímulos optocinéticos con forma de tela de araña.

- Con respecto al número de pruebas realizadas, Norré et al (163) realizaron cuatro pruebas en las que alteraban secuencialmente la información visual y propioceptiva. Este estudio siguió un método similar, añadiendo las dos pruebas de conflicto visual simulado (tela de araña).

6.2.3. Parámetros estudiados con el posturógrafo SPS de Synapsys®

La posturografía es una técnica que analiza el equilibrio y la postura del paciente a través de las medidas del centro de presiones, que es una medida que refleja el centro de gravedad.

En este trabajo, hemos considerado tres exámenes distintos del posturógrafo para estudiar el equilibrio postural de los pacientes con dolor crónico: el Test de Organización Sensorial (SOT), el cociente de Romberg o RQ y el examen del Riesgo de Caída.

El Test de Organización Sensorial en la prueba de referencia de la posturografía estática. Permite diferenciar las informaciones somestésica, vestibular y visual que participan en el equilibrio (164).

En sujetos normales, respecto al porcentaje de equilibrio, las puntuaciones obtenidas de las distintas condiciones del SOT van disminuyendo conforme aumenta el grado de dificultad de las condiciones de los registros. (165).

En el presente trabajo, al igual que encontraron los estudios de Faraldo-García et al (164, 166), las peores puntuaciones en el SOT, se obtienen en la condición 5 (espuma, ojos cerrados). Este hecho, que destaca las alteraciones del equilibrio vestibular del paciente, coincide con otros estudios españoles, como el publicado por Oliva Domínguez et al (167), pero difiere, no obstante, de otros extranjeros, como el de Hirabayashi e Iwasaki, en el que la peor puntuación se obtiene en la condición 6 (espuma, visión referenciada) (168).

En este estudio, básicamente, los resultados de las variables posturográficas del SOT, en sus puntuaciones somestésica y visual, así como en el cociente RQ nos muestran, sin diferencias significativas con las escalas clínicas, que se encuentran alterados en más de un tercio de los pacientes.

Sin embargo, el equilibrio basal en la condición vestibular se encuentra en mayor proporción alterado en nuestros pacientes, probablemente compensado con las demás aferencias sensoriales, y esta diferencia se mantiene con la introducción de la medicación.

No encontramos evidencias de cambios con respecto al basal, en el estudio de las variables de equilibrio que componen el SOT (puntuaciones somestésica, visual, vestibular, preferente y combinada), con la introducción del fármaco y el mantenimiento de éste en el tiempo.

En el examen del Riesgo de Caída, los estudios de Ghulyan y Paolino fueron fundamentales a la hora de validarlo por el sistema SPS® de Synapsys (169, 170).

Se trata de un método de selección basado en los datos posturográficos objetivos que nos permiten identificar a un paciente con un equilibrio dinámico fuertemente dañado y que es comparable a un paciente con un potencial riesgo de caída, incluso si nunca la ha presentado previamente.

Se identificaron cuatro criterios de riesgo de caída, según los resultados del estudio de las variables del posturografo y se demostró que la alteración simultánea de al menos tres de los cuatro criterios es una indicación relevante que nos permite identificar posibles pacientes con riesgo de caída, con una alta sensibilidad (97%) y pacientes sin riesgo de caída, con una especificidad más baja (77%).

En el estudio, el riesgo de caída basal, medido con el examen del posturografo, resultó menor que el medido con las escalas de alteración del equilibrio clínicas así como los parámetros del SOT, y no cambió significativamente el riesgo de caerse, con la adición ni el mantenimiento del opioide. Además, el grado de alivio del dolor no influyó en el riesgo de caída.

Soto et al en 2015 (171) destacan que los dos parámetros de la posturografía dinámica computerizada, medido con el equipo Neurocom® Smart Equitest, más útiles para identificar a los pacientes ancianos inestables con un riesgo particularmente alto de caídas repetidas son el equilibrio medio en el SOT y el control direccional en los límites de estabilidad.

6.2.4. Influencia de los parámetros demográficos y medidas antropométricas en el SOT

Los resultados de nuestro estudio no muestran diferencias significativas en las puntuaciones somestésica, visual y vestibular entre **hombres y mujeres** lo que coincide con la mayoría de los estudios consultados en la literatura (164, 172).

Sin embargo, Faraldo-García et al observaron la influencia del sexo en el test de organización en sujetos sanos. (173). En la condición 1 (ojos abiertos, entorno visual fijo y plataforma fija) los varones tienen un mayor porcentaje de equilibrio que las mujeres y en la condición 3 (ojos abiertos, entorno visual móvil y plataforma fija) ocurre lo contrario. Otros estudios también observan diferencias significativas entre ambos sexos. Matheson et al (174) afirman que los varones ancianos presentan un peor control postural que las mujeres en las condiciones de conflicto visual y vestibular, sin encontrar una causa precisa que justifique este hecho.

La **contribución sensorial** no permanece estable durante toda la vida aunque sólo afecta a la tasa de equilibrio en condiciones sensoriales más complejas (166).

La información visual disminuye con la edad, alcanzando un mínimo en 40-49 años, y puede corresponder al deterioro de la visión con la edad. La información propioceptiva no mostró cambios estadísticamente significativos. La influencia de la edad fue encontrada en la entrada vestibular que alcanza un máximo en el grupo de 40-49 años en un intento de compensar el deterioro visual, y disminuye de nuevo en décadas posteriores. Ello puede ser debido al envejecimiento del sistema vestibular y la dificultad para su corrección (96).

Estudiamos la **influencia de la edad** en los resultados del test de organización sensorial, y los resultados coinciden con los estudios consultados (164, 172, 175), en los que la inestabilidad postural es un problema comúnmente encontrado en la población de edad avanzada que se puede atribuir a los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento. En el SOT se muestra un deterioro global con la progresión de la edad a partir de los 40 años y particularmente una disminución estadísticamente significativa del equilibrio vestibular (AP y LAT) a

partir de la cuarta/quinta década de la vida, que coincide con los grupos de edad más prevalentes en nuestro estudio.

Respecto a los parámetros antropométricos, estudiamos si el **peso** puede influir en los resultados de las pruebas de equilibrio y así contribuir a la inestabilidad postural. En este estudio, el riesgo basal de caída medido con la prueba del Riesgo de Caída del posturógrafo, de los pacientes con dolor crónico obesos, es superior al de no obesos. Rossi-Izquierdo et al (176), en un estudio de 2016, concluye que la posturografía dinámica no mostró diferencias significativas en el test de organización sensorial. Sin embargo, los pacientes obesos necesitaban más tiempo para realizar el test up and go y requieren más pasos por lo que presentan un mayor riesgo de caídas en comparación con los pacientes no obesos.

Por otro lado, en nuestro trabajo, se dividió a los pacientes por **tamaño del pie** y se analizó su relación con el examen del riesgo de caída y su evolución con el tiempo, resultando significativo de aumento en el riesgo de caída en los pacientes con talla de pie M o menor a los dos días de introducir la medicación, lo que nos haría pensar que, diferencias en la base de sustentación podrían estar relacionadas con el riesgo de caídas. Sin embargo, no encontramos en la literatura estudios posturográficos que lo comparen.

El resto de características basales estudiadas en nuestros pacientes, como el **tipo de dolor** (visceral, osteomuscular y/o neuropático) o la **localización** de éste, no influye en la variación del riesgo de caída en el tiempo con la introducción de la medicación, medido con el examen posturográfico, de forma significativa.

6.3. DOLOR Y EQUILIBRIO

6.3.1 Los efectos adversos de los opioides sobre el SNC.

A menudo, los pacientes describen sensación de mareo e inestabilidad al iniciar el tratamiento con opioides. Este efecto adverso se cree que es debido a la acción agonista de los opioides sobre los receptores μ a nivel central (177).

Empeoran, además, el rendimiento psicomotor (cuya valoración sobre los efectos que pueda tener sobre el rendimiento en la conducción será objeto de discusión en un próximo apartado).

No existen estudios sobre los efectos que los opioides puedan tener en el equilibrio ni en el control postural de los pacientes. Por ello, el objetivo de éste trabajo es valorar con un método cuantitativo, como es la posturografía, si existen alteraciones del equilibrio con la introducción del opioide y si se desarrolla tolerancia con la administración repetida de éste.

Hay que hacer alusión, llegados a este punto, de la posible implicación que la miosis producida por opioides pueda tener en las alteraciones del equilibrio, en concreto en la condición visual del SOT y, aunque nosotros no hemos encontrado diferencias significativas, tampoco hay estudios al respecto.

6.3.2 Dolor en el anciano, equilibrio y su relación con el Riesgo de Caídas

La inestabilidad y caídas tienen una alta prevalencia en el paciente anciano y tienen un gran impacto en la calidad de vida, provocando en ocasiones lesiones que llevan a la incapacidad o la muerte.

Este desequilibrio es, en esencia, multifactorial (72). Los factores que intervienen están vinculados a alteraciones en los receptores involucrados en el sistema del equilibrio, fundamentalmente la visión y los receptores vestibulares, alteraciones en la ejecución motora tanto en el control postural como en la marcha, que son fenómenos vinculados a patología musculoesquelética. Los

déficits cognitivos y la patología neurológica se asocian a menudo y en muchas ocasiones, se administran incontroladamente medicamentos psicoactivos.

Se han propuesto protocolos de valoración del riesgo de caídas en el anciano, que incluyen la posturografía como exploración complementaria (92).

Las alteraciones en la estabilidad postural se detectan en las variables de los test de organización sensorial a partir de la cuarta década de la vida y reflejan el proceso de envejecimiento normal (96, 166, 178).

También existen estudios que demuestran las diferencias en las medidas del SOT del posturógrafo comparando ancianos con caídas de los que no las han presentado (68, 179). Es interesante señalar, que sólo en las pruebas de equilibrio dinámico hay correlación entre la percepción subjetiva de desequilibrio del paciente anciano y los datos posturográficos(180).

Soto et al en 2015 (171) destacan los dos parámetros de la posturografía dinámica computerizada más útiles para identificar a los pacientes ancianos inestables con un riesgo particularmente alto de caídas repetidas: el equilibrio medio en el SOT y el control direccional en los límites de estabilidad.

Los trastornos del equilibrio y de la marcha son los predictores más consistentes de futuras caídas. Se ha estudiado mediante revisiones sistemáticas y meta análisis, los fármacos psicotrópicos (antidepresivos, neurolépticos, benzodiacepinas, y fármacos antiepilépticos) como causa de alteraciones en el control postural (medido por posturografía estática) que es probablemente uno de los factores que median para el aumento del riesgo de caídas en personas mayores. Los efectos sedantes de estos fármacos sobre el control postural se revierten al retirar el medicamento, son más pronunciados cuanto más edad del paciente, a dosis más altas, mayor vida media y un período de tiempo mayor de exposición al fármaco (181-183). Así mismo, la digoxina, los antiarrítmicos tipo IA, y los diuréticos se asocian débilmente con caídas en los adultos mayores. Sin embargo, no se encontró asociación con el uso de opiáceos (184).

Como apunta Sáez et al en 2016 (185) y previamente Torres et al en 2012 (186), los estudios encuentran que la exposición a opioides en el paciente anciano,

aumenta el riesgo de fracturas y es aún mayor si se combinan medicamentos psicotrópicos. Así, un meta-análisis realizado por Takkouche et al (187) encontró aumento del riesgo relativo de fractura para los opioides y que coincide Woolcott et al (183) y con Solomon et al (188). Graf et al (189) llega a la misma conclusión salvo con el tramadol, donde no encuentra aumento en el riesgo de sufrir fracturas. De nuevo Solomon et al (190) concluyen que el riesgo de cualquier evento de seguridad que requiera hospitalización es mayor con opioides.

Becker et al (191) hallan un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa después de 30 días para la oxycodona y la codeína y muestran que no todos los opioides se asocian con un riesgo similar.

Miller et al (192) señalan que los pacientes mayores con artritis que inician el tratamiento con opioides son más propensos a sufrir una fractura, en comparación con los pacientes que inician los AINE, pero únicamente durante las dos primeras semanas después del inicio, pero no a partir de entonces. Los opioides de acción corta se asocian con un mayor riesgo de fractura que los opioides de acción prolongada.

El objetivo de nuestro estudio es valorar el riesgo de caídas que, en pacientes mayores, se debe en parte a alteraciones del equilibrio propias del proceso de envejecimiento y que en nuestros pacientes, además, puede estar asociado al uso de un opioide.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con los que concluyen que los pacientes mayores tienen alteradas las condiciones de equilibrio. Aunque en nuestro trabajo, las diferencias en el riesgo de caídas según edad, aunque con resultados ligeramente superiores para los pacientes añosos, no dieron diferencias estadísticamente significativas.

Según el análisis del examen de riesgo de caídas del posturógrafo tras introducir la oxycodona y su evolución a lo largo del tiempo, encontramos que el riesgo de caídas aumenta pero no de forma significativa en la valoración a los 2 días de exposición al opioide, para luego descender a valores ligeramente por encima de los basales, con lo que concluimos que el la adición de la oxycodona no modifica el riesgo de caída.

6.3.3 Alteraciones del equilibrio según localización del dolor

El dolor lumbar se asocia con alteraciones mecánicas y provoca un mal control voluntario de la postura corporal, una reducción en el control del movimiento, retrasos en el movimiento de iniciación, y una dificultad para adaptarse a cambios de superficie inesperados (193), pero en qué medida influye en el equilibrio aún no se puede determinar.

La intensidad y la frecuencia del dolor lumbar no se correlacionan con el equilibrio postural en pacientes con dolor lumbar crónico (194).

Según el estudio de la influencia del dolor lumbar en el equilibrio y en la movilidad funcional de pacientes mayores con dolor crónico (195) se concluye que la edad es el principal determinante del equilibrio y la movilidad funcional, seguido del dolor lumbar, que explicó un 9% adicional de la varianza en el equilibrio. Este hallazgo puede llamar la atención sobre el riesgo de fractura.

Hay estudios (196, 197) que encuentran disminución de los límites de estabilidad en respuesta a las alteraciones posturales en pacientes con dolor lumbar. El dolor lumbar se asocia con estrategias de movimiento anormales debido a cambios en el control somestésico. Emplean, sobretodo, la estrategia de tobillos para compensar su equilibrio.

Existe controversia en la literatura sobre la asociación de dolor lumbar y el aumento de la oscilación postural. Mazihari et al (198) en una revisión sistemática en 2009 concluye que dolor lumbar no está consistentemente asociado con un aumento en las medidas de oscilación corporal.

En nuestro estudio, los resultados de la puntuación somestésica AP y LAT no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con dolor lumbar. Tampoco encontramos que dependa del dolor lumbar el resto de los parámetros del SOT, ni en el estudio del riesgo de caída. Sin embargo, encontramos menos mejoría del dolor con oxicodona en los pacientes que presentaban dolor lumbar crónico en comparación con el resto.

6.3.4 Opioides y alteraciones cognitivas/psicomotoras

Teniendo en cuenta que en la literatura científica actual no hay estudios controlados que describan la incidencia de los trastornos del equilibrio como efecto adverso de la medicación opioide, y menos aún con el uso de oxicodona en particular, sí que se ha tenido en cuenta las alteraciones psicomotoras que esta medicación puede producir, sobretodo en el rendimiento en la conducción.

Los efectos adversos más comunes de los opioides que deterioran la conducción son la reducción del estado de alerta, el funcionamiento psicomotor y problemas de visión (199).

La mayoría de los estudios revisados parecen indicar que los opioides no perjudican las habilidades relacionadas con la conducción en pacientes con dolor crónico en un régimen analgésico opioide estable (200-203), incluso sugieren que el dolor puede haber impedido el rendimiento en tareas cognitivas por la mejoría que se produce en varias medidas del estado cognitivo/psicomotor (204, 205) al disminuir el dolor.

Los estudios llegan a esta conclusión realizados con distintos opioides como fentanilo transdérmico (206, 207), buprenorfina (208), tapentadol (209), oxicodona (210-212) e incluso concluyen que no hay diferencias en resultados cognitivos dependiendo del opioide (213-215).

También señalan los mejores resultados en las tareas de cognición cuando se comparan dosis estables de opioides con concentración "legal" de alcohol en la sangre (202, 216) al igual que ocurre en otro estudio cuando se compara oxicodona con un opioide "legal" como el tramadol (217).

En una revisión reciente de medicamentos y su asociación con riesgos en conducción (218), se hace referencia a la capacidad de los opioides, por la miosis que produce (26, 219) (que persiste a pesar de la terapia mantenida), de causar alteraciones de la visión y su relación con el riesgo de accidentes, pues según el análisis de bases de datos, los estupefacientes confieren 2,2 veces mayor riesgo de colisiones (220).

Hay que mencionar, que pocos estudios evalúan las alteraciones psicomotoras de los opioides en la conducción mediante pruebas posturográficas, lo que nos hace difícil comparar los resultados con nuestra hipótesis, de cómo afectan los mórficos al equilibrio.

Dada la alta variabilidad entre sujetos, los resultados de los estudios sobre la capacidad de conducción en los pacientes en tratamiento con opioides, pueden estar influenciados por muchos factores como la metodología de ensayo, la selección de pacientes y factores de confusión tales como la intensidad del dolor, la comedicación, los trastornos del sueño y la fatiga, los trastornos psiquiátricos y los desórdenes psicológicos (221). Los juicios tienen que hacerse sobre una base individual solamente (222, 223).

6.3.5 Valoración de distintas opciones de tratamiento con oxicodona/naloxona

Según los resultados del análisis estadístico, hemos considerado distintas opciones de tratamiento dependiendo de los resultados del alivio del dolor (considerando mejoría suficiente EVA por debajo de 6):

- ✓ Se **mantendría** el tratamiento con oxicodona/ naloxona a dosis de 5/2,5 mg en 24 pacientes (53.3%), que son los pacientes en los que no ha habido alteraciones del equilibrio pero sí alivio suficiente del dolor.
- ✓ Se **aumentaría** la dosis de oxicodona/ naloxona en 8 pacientes (17.8%), que son aquellos en los que no ha habido alteraciones del equilibrio y sí algo de alivio del dolor, pero no lo suficiente.
- ✓ Se **retiraría** la oxicodona/ naloxona del tratamiento a 11 pacientes (24.5%), que son aquellos en los que o bien hay alteraciones del equilibrio o bien no hay alivio del dolor.

VII - CONCLUSIONES

VII CONCLUSIONES

1. La introducción de oxicodona/naloxona a dosis de titulación de 5 mg, no altera el equilibrio, medido con posturografía, de los pacientes con dolor crónico.

2. En la evaluación de la sintomatología clínica del equilibrio, refiriéndonos a la anamnesis junto con la exploración con escalas clínicas, ésta se encuentra alterada de forma basal en un tercio de los pacientes, y no cambia esta probabilidad ni al inicio ni con el tratamiento mantenido con oxicodona.

3. También basalmente, los resultados de las variables posturográficas del Test de Organización Sensorial, en sus puntuaciones somestésica y visual, así como en el cociente RQ nos muestran, sin diferencias con las escalas clínicas, que se encuentran alterados en más de un tercio de los pacientes.

4. Sin embargo, el equilibrio basal en la puntuación vestibular se encuentra en mayor proporción alterado en nuestros pacientes, y esta diferencia se mantiene con la introducción de la medicación.

5. No existen cambios con respecto al riesgo basal de presentar desequilibrio, en el estudio de las variables de equilibrio que componen el Test de Organización Sensorial (puntuaciones somestésica, visual, vestibular) con la introducción del fármaco y el mantenimiento de éste en el tiempo.

6. Existe una disminución del riesgo de presentar desequilibrio medido con la puntuación vestibular con respecto al riesgo basal, a los 30 días de comenzar el tratamiento, lo que se interpreta como una mejoría en las puntuaciones de equilibrio vestibular con el mantenimiento de la medicación.

7. Encontramos que este tipo de pacientes tienen un 40% de probabilidad de que su cociente RQ de base esté fuera de los límites establecidos, y una reducción de esta probabilidad con la introducción y con el mantenimiento en el tiempo de oxicodona, por lo que se interpreta como una mejoría en este test de equilibrio posturográfico .

8. El Riesgo de Caída basal, medido con el examen del posturógrafo, es menor que las medidas de alteración del equilibrio tanto clínico como del Test de Organización Sensorial y no cambia el riesgo de caerse, con la introducción ni con el mantenimiento del tratamiento con oxicodona.

9. Respecto a las medidas antropométricas, los pacientes obesos (con un IMC >30) tienen más riesgo de caída, medida con posturografía, de forma basal, que se iguala a lo largo del tiempo de tratamiento con oxicodona, en comparación con los no obesos.

10. Los pacientes con tamaño de pie pequeño (M o menor) tienen menos riesgo de caída, medida con posturografía, de forma basal, pero su riesgo aumenta en el tiempo de tratamiento con oxicodona, al contrario que ocurre con los pacientes de tamaño de pie grande.

11. El grado de dolor es inferior al basal, tanto al inicio como con el mantenimiento en el tiempo de la medicación, luego concluimos que el tratamiento con oxycodona/naloxona mejora el dolor, medido con EVA, de nuestros pacientes con dolor crónico.

12. Los pacientes sin dolor en la zona lumbar muestran una mayor reducción media del EVA a los 2 días que los pacientes con dolor en esta zona, aunque a los 30 días los cambios se igualan en ambos grupos. Concluimos que el tratamiento con oxycodona es menos eficaz en el alivio del dolor de los pacientes con dolor lumbar, al inicio del tratamiento.

13. Los pacientes sin dolor generalizado muestran una mayor reducción media del EVA a los 2 y a los 30 días que los pacientes con dolor. Concluimos que el tratamiento es menos eficaz en el alivio del dolor en los pacientes con dolor generalizado durante todo el tratamiento.

14. Las posibilidades de perder el equilibrio por aumento del riesgo de caída no dependen del grado de alivio del dolor tras tomar la medicación.

VIII – LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

VIII –LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los pacientes que vemos en consulta de la Unidad del Tratamiento del Dolor, habitualmente vienen derivados por otros profesionales que han probado previamente otros tratamientos, que suelen ser fármacos de escalones inferiores de la escalera terapéutica de la OMS. De la misma manera, suelen llevar asociada medicación coadyuvante. Son pocos los pacientes “naïve” de medicación. Es por ello que el estudio queda limitado a pruebas de medidas repetidas pretest/postest en el mismo paciente para disminuir en lo posible este sesgo. Investigaciones futuras deberían centrarse en la elección de los controles adecuados, diferentes dosis de opioides y subgrupos de pacientes que puedan ser más sensibles a los efectos secundarios de los opioides de acción prolongada.

A pesar de que de los resultados del presente estudio no se puede afirmar que la oxycodona afecte al equilibrio de los pacientes con dolor crónico, éste está diseñado con dosis de titulación de oxycodona. Queda pendiente de futuras investigaciones el efecto sobre el equilibrio y riesgo de caídas de dosis mayores de oxycodona.

Así mismo, estudios posteriores deberían centrarse en si todos los opioides mayores tienen el mismo efecto sobre el equilibrio o incluso si se vería afectado con opioides de liberación inmediata de forma más significativa que con opioides de liberación prolongada.

Otro punto interesante a valorar en futuras investigaciones es la correlación entre la sintomatología clínica junto con la exploración con las escalas de equilibrio, y los resultados de los distintos exámenes realizados en el posturógrafo utilizado en el estudio.

IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

IX – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.
2. Soares K, Solá I, Aromataris E, Tornero J, Concepción Pérez C, Margarit C, et al. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Spain. In: Grünenthal F, editor. *Kleijnen Systematic Reviews Ltd*; York, UK2010.
3. Failde I, Dueñas MA. Epidemiología e impacto de los procesos dolorosos. In: SED, editor. *Manual de Medicina del Dolor Fundamentos, Evaluación y Tratamiento*. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 9-20.
4. Whitten CE, Cristobal K. Chronic Pain is a Chronic Condition, Not Just a Symptom. *The Permanente journal*. 2005;9(3):43-51.
5. Brookoff D. Chronic pain: 1. A new disease? *Hospital practice* (1995). 2000;35(7):45-52, 9.
6. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. 1994.
7. Rosenquist E. Definition y pathogenesis of chronic pain 2015: UpToDate [Available from: <https://www.uptodate.com>].
8. Zapardiel A, de la Pinta JC. Principios generales, concepto de dolor y taxonomía. In: SED, editor. *Manual de Medicina del Dolor Fundamentos, Evaluación y Tratamiento*. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 3-8.
9. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of internal medicine*. 2004;140(6):441-51.
10. Adler RH. The term "chronic" with respect to pain should be dropped. *Clin J Pain*. 2000;16(4):365.

11. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Annals of neurology*. 2013;74(5):630-6.
12. Portenoy RK. Mechanisms of clinical pain. Observations and speculations. *Neurologic clinics*. 1989;7(2):205-30.
13. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-57.
14. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*. 1995;63(1):127-33.
15. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, et al. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain*. 1998;77(3):227-9.
16. Dworkin RH. Mechanism-based treatment of pain. *Pain*. 2012;153(11):2300.
17. Waxman SG. Neurobiology: a channel sets the gain on pain. *Nature*. 2006;444(7121):831-2.
18. World Health Organization. *Cáncer Pain Relief*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1986.
19. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid?: Twenty-four years of experience. *Canadian Family Physician*. 2010;56(6):514-7.
20. Torres L, Calderón E, Pernia A, Martínez-Vázquez J, Micó J. De la escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;9(5):289-90.
21. Flórez J. *Fármacos y Dolor*. Madrid: Fundación Instituto Ursa del Dolor; 2004.
22. Catalá E, Ferrandiz M. Analgésicos opioides. In: SED, editor. *Manual de Medicina del Dolor Fundamentos, Evaluación y Tratamiento*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. p. 121-30.
23. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. In: Flórez J, Armijo J, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana 4ª ed*. Barcelona: Masson; 2003. p. 461-78.
24. Zaveri NT. The Nociceptin Opioid Receptor (NOP) as a Therapeutic Target. *Journal of medicinal chemistry*. 2016;59(15):7011-28.
25. Coluzzi F, Mattia C. Oxycodone. Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Minerva anestesologica*. 2005;71(7-8):451-60.

26. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. *Adicciones* 2005;17(2): 21-40.
27. Català E, Ferrándiz M, Lorente L, Landaluce Z, Genové M. Uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Recomendaciones basadas en las guías de práctica clínica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011;58:283-9.
28. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S5-s62.
29. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain.* 2008;8(4):287-313.
30. Mencías AB, Rodríguez JL. Consideraciones sobre el empleo de opioides en el dolor crónico del paciente geriátrico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2008;15:463-74.
31. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009;10(2):113-30.
32. Gupta S, Atcheson R. Opioid and chronic non-cancer pain. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology.* 2013;29(1):6-12.
33. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
34. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(9):2542-54.
35. Argoff CE, Albrecht P, Irving G, Rice F. Multimodal analgesia for chronic pain: rationale and future directions. *Pain medicine (Malden, Mass).* 2009;10 Suppl 2:S53-66.
36. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs.* 2003;63(7):649-71.
37. Mehta V. Peripheral opioid antagonism. *Anaesthesia.* 2009;64(12):1279-82.

38. Holzer P. Treatment of opioid-induced gut dysfunction. Expert opinion on investigational drugs. 2007;16(2):181-94.
39. Ketwaroo GA, Cheng V, Lembo A. Opioid-Induced Bowel Dysfunction. Current gastroenterology reports. 2013;15(9):344.
40. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. American journal of surgery. 2001;182(5A Suppl):11s-8s.
41. Morlion B, Clemens KE, Dunlop W. Quality of life and healthcare resource in patients receiving opioids for chronic pain: a review of the place of oxycodone/naloxone. Clinical drug investigation. 2015;35(1):1-11.
42. Holzer P. Non-analgesic effects of opioids: management of opioid-induced constipation by peripheral opioid receptor antagonists: prevention or withdrawal? Current pharmaceutical design. 2012;18(37):6010-20.
43. Kalso E. Oxycodone. Journal of pain and symptom management. 2005;29(5 Suppl):S47-56.
44. Nozaki C, Saitoh A, Tamura N, Kamei J. Antinociceptive effect of oxycodone in diabetic mice. European journal of pharmacology. 2005;524(1-3):75-9.
45. Leow KP, Smith MT, Williams B, Cramond T. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. Clinical pharmacology and therapeutics. 1992;52(5):487-95.
46. Benziger DP, Kaiko RF, Miotto JB, Fitzmartin RD, Reder RF, Chasin M. Differential effects of food on the bioavailability of controlled-release oxycodone tablets and immediate-release oxycodone solution. Journal of pharmaceutical sciences. 1996;85(4):407-10.
47. Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. Clinical pharmacology and therapeutics. 1996;59(1):52-61.
48. Mundin GE, Smith KJ, Mysicka J, Heun G, Kramer M, Hahn U, et al. Validated in vitro/in vivo correlation of prolonged-release oxycodone/naloxone with differing dissolution rates in relation to gastrointestinal transit times. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2012;8(12):1495-503.
49. Lalovic B, Phillips B, Risler LL, Howald W, Shen DD. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 2004;32(4):447-54.

50. Cleary J, Mikus G, Somogyi A, Bochner F. The influence of pharmacogenetics on opioid analgesia: studies with codeine and oxycodone in the Sprague-Dawley/Dark Agouti rat model. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1994;271(3):1528-34.
51. Levy MH. Advancement of opioid analgesia with controlled-release oxycodone. *Eur J Pain*. 2001;5 Suppl A:113-6.
52. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Current medical research and opinion*. 2008;24(1):175-92.
53. Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated. *Pain*. 1997;73(2):151-7.
54. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology*. 2010;17(9):1113-e88.
55. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British journal of cancer*. 2001;84(5):587-93.
56. Choi YS, Billings JA. Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation. *Journal of pain and symptom management*. 2002;24(1):71-90.
57. Clemens KE, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11(2):297-310.
58. Naloxona solución inyectable. Ref Type: Report. B. Braun; 2008.
59. De Schepper HU, Cremonini F, Park MI, Camilleri M. Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2004;16(4):383-94.
60. Smith K, Hopp M, Mundin G, Bond S, Bailey P, Woodward J, et al. Low absolute bioavailability of oral naloxone in healthy subjects. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2012;50(5):360-7.
61. van Dorp E, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert opinion on drug safety*. 2007;6(2):125-32.

62. Leppert W. The role of opioid receptor antagonists in the treatment of opioid-induced constipation: a review. *Advances in therapy*. 2010;27(10):714-30.
63. Targin® recibe la aprobación europea para controlar el dolor crónico intenso. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2009;16:256-7.
64. Smith K, Hopp M, Mundin G, Leyendecker P, Bailey P, Grothe B, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers. *Clinical therapeutics*. 2008;30(11):2051-68.
65. Barona de Guzmán R. Interés de la posturografía en el diagnóstico y tratamiento del vértigo y el desequilibrio en especialidades médico-quirúrgicas. . *Revista de Biomecánica Instituto de Biomecánica de Valencia*. 2003.
66. Bartual J. Anatomía y fisiología del sistema vestibular periférico. In: Bartual J, Pérez N, editors. *El sistema vestibular y sus alteraciones* 1ª ed. Barcelona: Biblio Stm; 1998. p. 21-52.
67. Balaguer R. Valoración de un método de posturografía estática con pruebas dinámicas para evaluar funcionalmente pacientes vestibulares en edad laboral y su relación con el índice de discapacidad. [Tesis Doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2012.
68. Lazaro M, Cuesta F, Leon A, Sanchez C, Feijoo R, Montiel M, et al. [Elderly patients with recurrent falls. Role of posturographic studies]. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(6):207-10.
69. Ortuño MA. Análisis clínico y posturográfico en ancianos con patología vestibular y su relación con las caídas [Tesis Doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2008.
70. Cullen K, Sadeghi S. vestibula system. *Scholarpedia*. 2008;1(3):3013.
71. DeMyer W. Examen de la sensibilidad somática (con exclusión de la cara). In: DeMyer, editor. *Técnica del examen neurológico*. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1987. p. 373-408.
72. Suarez H, Arocena M. Las alteraciones del equilibrio en el adulto mayor. *Rev Méd Clín Condes*. 2009;20(3):154-60.
73. Martín-Sanz E, Barona de Guzmán R, Quinzá V. Posturografía dinámica. Posturografía, ¿Algo se mueve? valencia: Instituto de Biomecánica de Valencia 2003. p. 25-34.

74. Ortuño M, Barona de Guzmán R, Martín E. Valoración funcional del equilibrio. In: Sánchez I FA, Aguilar JJ, Climent JM, Conejero JA Flórez MT, Peña A, Zambudio R, editor. Manual SERMEF de Rehabilitación y Medicina Física. Madrid2006. p. 103-8.
75. Kapteyn TS, Bles W, Njikiktijen CJ, Kodde L, Massen CH, Mol JM. Standardization in platform stabilometry being a part of posturography. *Agressologie: revue internationale de physio-biologie et de pharmacologie appliquees aux effets de l'agression*. 1983;24(7):321-6.
76. Perennou D, Decavel P, Manckoundia P, Penven Y, Mourey F, Launay F, et al. [Evaluation of balance in neurologic and geriatric disorders]. *Annales de readaptation et de medecine physique : revue scientifique de la Societe francaise de reeducation fonctionnelle de readaptation et de medecine physique*. 2005;48(6):317-35.
77. Basford JR, Chou LS, Kaufman KR, Brey RH, Walker A, Malec JF, et al. An assessment of gait and balance deficits after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84(3):343-9.
78. Baloh RW, Furman JM. Modern vestibular function testing. *The Western journal of medicine*. 1989;150(1):59-67.
79. Quinzá V, Barona de Guzmán R. Posturografía: Antecedentes históricos. Técnicas actuales para el registro de la postura Posturografía ¿algo se mueve? Valencia: Instituto de Biomecánica de Valencia 2003. p. 5-10.
80. Shumway-Cook A, Horak FB. Assessing the influence of sensory interaction of balance. Suggestion from the field. *Phys Ther*. 1986;66(10):1548-50.
81. Black FO, Nashner LM. Postural disturbance in patients with benign paroxysmal positional nystagmus. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1984;93(6 Pt 1):595-9.
82. Black FO, Nashner LM. Vestibulo-spinal control differs in patients with reduced versus distorted vestibular function. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;406:110-4.
83. Norre ME. Posture in otoneurology. Volume I. *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica*. 1990;44(2):55-181.
84. Brandt T, Krafczyk S, Malsbenden I. Postural imbalance with head extension: improvement by training as a model for ataxia therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1981;374:636-49.
85. Norre ME, Forrez G. Vestibulospinal function in otoneurology. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 1986;48(1):37-44.

86. Norre ME. Head extension effect in static posturography. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1995;104(7):570-3.
87. Assessment: posturography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1993;43(6):1261-4.
88. Aliaga L, Baños J, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A. Conceptos generales en farmacoterapia antiálgica. *Tratamiento del Dolor: Teoría y Práctica*. 3ª ed: Editorial Penmanyer; 2009.
89. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor (II). *Rev Soc Esp Dolor*. 2002;2(2):109-21.
90. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240-52.
91. Santos J, Alonso L. Evaluación del dolor. In: SED, editor. *Manual de Medicina del Dolor Fundamentos, Evaluación y Tratamiento*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016.
92. Lázaro M, González-Ramírez A, Palomo-Iloro A. Evaluación del riesgo de caídas. *Protocolos de valoración clínica. Revista Española de Geriátría y Gerontología*. 2005;40:54-63.
93. Menéndez-Colino R, Sánchez-Castellano C, de Tena-Fontaneda A, Lázaro del Nogal M, Cuesta-Triana F, Ribera-Casado JM. Utilidad de la estación unipodal en la valoración del riesgo de caídas. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*. 2005;40:18-23.
94. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1991;39(2):142-8.
95. Synapsys posturography System. *Manual de Usuario. Versión 3.0 Rev C*: Synapsys S.A.
96. Borah D, Wadhwa S, Singh U, Yadav SL, Bhattacharjee M, Sindhu V. Age related changes in postural stability. *Indian journal of physiology and pharmacology*. 2007;51(4):395-404.

97. World Medical A. World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
98. International guidelines for ethical review of epidemiological studies. *Law, medicine & health care : a publication of the American Society of Law & Medicine*. 1991;19(3-4):247-58.
99. Gibson SJ, Lussier D. Prevalence and relevance of pain in older persons. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2012;13 Suppl 2:S23-6.
100. Chai E, Horton JR. Managing pain in the elderly population: pearls and pitfalls. *Current pain and headache reports*. 2010;14(6):409-17.
101. Abdulla A, Bone M, Adams N, Elliott AM, Jones D, Knaggs R, et al. Evidence-based clinical practice guidelines on management of pain in older people. *Age and ageing*. 2013;42(2):151-3.
102. Catala E, Reig E, Artes M, Aliaga L, Lopez JS, Segu JL. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain*. 2002;6(2):133-40.
103. Casals M, Samper D. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico: Estudio ITACA. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2004;11:260-9.
104. Davis MP, Srivastava M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs & aging*. 2003;20(1):23-57.
105. Romero J, Gálvez R, Ruiz S. ¿Se sostiene la Escalera Analgésica de la OMS? *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2008;15:1-4.
106. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987;59(4):850-6.
107. Vidal MA, Calderón MA, Torres LM. Eficacia clínica de oxicodona: La presentación de 5 mg en el esquema terapéutico del ascensor analgésico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2008;15:160-9.
108. McNicol E, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr D. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Alone or Combined With Opioids, for Cancer Pain. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(10):1975-92.
109. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *Journal of pain and symptom management*. 2007;27(5):409-16.

110. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, Paladini A, Varrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder? *PAIN*. 2005;13:1-4.
111. Jiménez C. Situación actual del Dolor Agudo Postoperatorio en el Hospital Comarcal La Inmaculada de Huerca-Overa [Thesis]. Murcia: Universidad de Murcia; 2015.
112. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *Journal of opioid management*. 2008;4(4):213-50.
113. González-Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16:445-67.
114. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):Cd010692.
115. Miller K, Yaras A, Wen W, Dain B, Lynch SY, Ripa SR, et al. The impact of buprenorphine transdermal delivery system on activities of daily living among patients with chronic low back pain: an application of the international classification of functioning, disability and health. *Clin J Pain*. 2014;30(12):1015-22.
116. González-Escalada JR, Barutell C, Camba A, Contreras D, Muriel C, Rodríguez M. Creencias, actitudes y percepciones de médicos, farmacéuticos y pacientes acerca de la evaluación y el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(1):7-20.
117. Aguilar JL, Peláez R, Esteve N, Fernández S. Limitaciones en el uso de opiáceos mayores en dolor crónico no oncológico: ¿"errare humanum est" o procrastinación médica? *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16:4-6.
118. Henry SG. Evaluating the Risks of Opioid Use for Chronic Pain: Moving Beyond Overdose. *Journal of general internal medicine*. 2016;31(5):453-4.
119. Davis MP, Mehta Z. Opioids and Chronic Pain: Where Is the Balance? *Current Oncology Reports*. 2016;18(12):71.
120. Chou R. Long-acting opioids for chronic noncancer pain were linked to mortality. *Annals of internal medicine*. 2016;165(6):Jc34.
121. Corretger MS, Fernández C, López F. Manual de Medicina del Dolor. Fundamentos, Evaluación y Tratamiento. Elsevier; 2016.

122. Mercadante S, Porzio G, Gebbia V. New opioids. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(16):1671-6.
123. Geppetti P, Benemei S. Pain Treatment with Opioids. *Clinical drug investigation*. 2009;29(1):3-16.
124. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1990;47(5):639-46.
125. Gómez-Vega C, Romero P, Callejo A, Telletxea S, Torre F, Arizaga A. Oxiconona en el dolor crónico no oncológico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2007;14:125-32.
126. Davis MP, Varga J, Dickerson D, Walsh D, LeGrand SB, Lagman R. Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support Care Cancer*. 2003;11(2):84-92.
127. Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(1 Pt 2):166-74.
128. Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 1992;33(6):617-21.
129. Sanz J. Oxiconona. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2005;12:525-31.
130. Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, Reder RF, Stanski DR. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *British journal of clinical pharmacology*. 1996;42(6):747-56.
131. Mercadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert opinion on investigational drugs*. 2013;22(1):161-6.
132. Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Current medical research and opinion*. 2010;26(6):1377-87.
133. Burness CB, Keating GM. Oxycodone/Naloxone prolonged-release: a review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs*. 2014;74(3):353-75.

134. Dunlop W, Uhl R, Khan I, Taylor A, Barton G. Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate-to-severe non-malignant pain and opioid-induced constipation: a UK cost-utility analysis. *Journal of Medical Economics*. 2012;15(3):564-75.
135. Goeree R, Goeree J. Cost-effectiveness analysis of oxycodone with naloxone versus oxycodone alone for the management of moderate-to-severe pain in patients with opioid-induced constipation in Canada. *Journal of Medical Economics*. 2016;19(3):277-91.
136. Leppert W. Oxycodone/naloxone in the management of patients with pain and opioid-induced bowel dysfunction. *Current drug targets*. 2014;15(1):124-35.
137. Fanelli G, Fanelli A. Developments in managing severe chronic pain: role of oxycodone-naloxone extended release. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:3811-6.
138. Koopmans G, Simpson K, De Andrés J, Lux EA, Wagemans M, Van Megen Y. Fixed ratio (2:1) prolonged-release oxycodone/naloxone combination improves bowel function in patients with moderate-to-severe pain and opioid-induced constipation refractory to at least two classes of laxatives. *Current medical research and opinion*. 2014;30(11):2389-96.
139. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GHH. Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs. oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged-release preparations. *Current medical research and opinion*. 2015;31(7):1413-29.
140. Poelaert J, Koopmans-Klein G, Diah A, Louis F, Gorissen M, Loge D, et al. Treatment with prolonged-release oxycodone/naloxone improves pain relief and opioid-induced constipation compared with prolonged-release oxycodone in patients with chronic severe pain and laxative-refractory constipation. *Clinical therapeutics*. 2015;37(4):784-92.
141. Hesselbarth S, Hermanns K, Oepen P. Prolonged-release oxycodone/naloxone in opioid-naïve patients – subgroup analysis of a prospective observational study. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2015;16(4):457-64.
142. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2009;10(4):531-43.
143. Blagden M, Hafer J, Duerr H, Hopp M, Bosse B. Long-term evaluation of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in patients with moderate-to-severe

chronic pain: pooled analysis of extension phases of two Phase III trials. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2014;26(12):1792-801.

144. DePriest AZ, Miller K. Oxycodone/Naloxone: Role in Chronic Pain Management, Opioid-Induced Constipation, and Abuse Deterrence. *Pain and therapy*. 2014;3(1):1-15.

145. Lazzari M, Greco MT, Marcassa C, Finocchi S, Caldarulo C, Corli O. Efficacy and tolerability of oral oxycodone and oxycodone/naloxone combination in opioid-naive cancer patients: a propensity analysis. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:5863-72.

146. Hermanns K, Junker U, Nolte T. Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain – results from a large observational study. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2012;13(3):299-311.

147. Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM, Cleeland CS, Yang K, Friedman M, et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain*. 2007;23(4):287-99.

148. Alcántara A, González-Curado A. Eficacia y tolerabilidad de dosis bajas de oxicodona/ naloxona de liberación prolongada para el dolor crónico no oncológico en pacientes ancianos con y sin deterioro cognitivo. *Rev Sec Esp Dolor*. 2017;24(1):47-56

149. Guerriero F, Sgarlata C, Marcassa C, Ricevuti G, Rollone M. Efficacy and tolerability of low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone for chronic nononcological pain in older patients. *Clinical Interventions in Aging*. 2015;10:1-11.

150. Petro E, Ruffini E, Cappuccio M, Guerini V, Belotti G, Fascendini S, et al. Low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone for chronic pain in elderly patients with cognitive impairment: an efficacy-tolerability pilot study. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016;12:559-69.

151. Black FO, Wall C, 3rd, Rockette HE, Jr., Kitch R. Normal subject postural sway during the Romberg test. *American journal of otolaryngology*. 1982;3(5):309-18.

152. Geurts AC, Nienhuis B, Mulder TW. Intrasubject variability of selected force-platform parameters in the quantification of postural control. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74(11):1144-50.

153. Chaudhry H, Bukiet B, Ji Z, Findley T. Measurement of balance in computer posturography: Comparison of methods--A brief review. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2011;15(1):82-91.

154. El-Kahky AM, Kingma H, Dolmans M, de Jong I. Balance control near the limit of stability in various sensory conditions in healthy subjects and patients suffering from vertigo or balance disorders: impact of sensory input on balance control. *Acta Otolaryngol.* 2000;120(4):508-16.
155. Raymakers JA, Samson MM, Verhaar HJ. The assessment of body sway and the choice of the stability parameter(s). *Gait Posture.* 2005;21(1):48-58.
156. Woollacott M, Shumway-Cook A. Attention and the control of posture and gait: a review of an emerging area of research. *Gait Posture.* 2002;16(1):1-14.
157. Redfern MS, Jennings JR, Martin C, Furman JM. Attention influences sensory integration for postural control in older adults. *Gait Posture.* 2001;14(3):211-6.
158. Monzani D, Marchioni D, Bonetti S, Pellacani P, Casolari L, Rigatelli M, et al. Anxiety affects vestibulospinal function of labyrinthine-defective patients during horizontal optokinetic stimulation. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale.* 2004;24(3):117-24.
159. Lelard T, Montalan B, Morel MF, Krystkowiak P, Ahmaidi S, Godefroy O, et al. Postural correlates with painful situations. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:4.
160. Faraldo Garcia A, Soto Varela A, Santos Perez S. Is it possible to shorten examination time in posture control studies? *Acta otorrinolaringologica espanola.* 2015;66(3):154-8.
161. Santos BR, Delisle A, Lariviere C, Plamondon A, Imbeau D. Reliability of centre of pressure summary measures of postural steadiness in healthy young adults. *Gait Posture.* 2008;27(3):408-15.
162. Black FO, Wall C, 3rd, Nashner LM. Effects of visual and support surface orientation references upon postural control in vestibular deficient subjects. *Acta Otolaryngol.* 1983;95(3-4):199-201.
163. Norre ME. Sensory interaction testing in platform posturography. *The Journal of laryngology and otology.* 1993;107(6):496-501.
164. Faraldo-Garcia A, Santos-Perez S, Crujeiras-Casais R, Labella-Caballero T, Soto-Varela A. Influence of age and gender in the sensory analysis of balance control. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2012;269(2):673-7.

165. Baydal-Bertomeu JM, Barbera i Guillem R, Soler-Gracia C, Peydro de Moya MF, Prat JM, Barona de Guzman R. [Determination of postural behaviour patterns in the Spanish healthy population]. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2004;55(6):260-9.
166. Faraldo-Garcia A, Santos-Perez S, Crujeiras R, Soto-Varela A. Postural changes associated with ageing on the sensory organization test and the limits of stability in healthy subjects. *Auris, nasus, larynx*. 2016;43(2):149-54.
167. Oliva Domínguez M, Bartual Magro J, Dañino González JL, Dañino González G, Roquette Gaona J, Bartual Pastor J. Control postural según la edad en pacientes con vértigo posicional paroxístico benigno. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2001;56(8):354-60.
168. Hirabayashi S, Iwasaki Y. Developmental perspective of sensory organization on postural control. *Brain & development*. 1995;17(2):111-3.
169. Lacour M. Posture et Équilibre. Nouvelles méthodes de traitement du signal posturographique. Applications en recherche fondamentale et clinique. In: Solal, editor.: Marc Van Celst; 2004. p. 33-53
170. Ghulyan V, Paolino M, Lopez C, Dumitrescu M, Lacour M. A new translational platform for evaluating aging or pathology-related postural disorders. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(6):607-17.
171. Soto-Varela A, Faraldo-Garcia A, Rossi-Izquierdo M, Lirola-Delgado A, Vaamonde-Sanchez-Andrade I, del-Rio-Valeiras M, et al. Can we predict the risk of falls in elderly patients with instability? *Auris, nasus, larynx*. 2015;42(1):8-14.
172. Faraldo-Garcia A, Santos-Perez S, Labella-Caballero T, Crujeiras R, Soto-Varela A. Age-adjusted normality patterns for posturography by Sway Star system. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2013;270(12):3169-75.
173. Faraldo-Garcia A, Santos-Perez S, Labella-Caballero T, Soto-Varela A. [Influence of gender on the sensory organisation test and the limits of stability in healthy subjects]. *Acta otorrinolaringologica espanola*. 2011;62(5):333-8.
174. Matheson AJ, Darlington CL, Smith PF. Further evidence for age-related deficits in human postural function. *J Vestib Res*. 1999;9(4):261-4.
175. Soto-Varela A, Rossi-Izquierdo M, Faraldo-Garcia A, Vaamonde-Sanchez-Andrade I, Gayoso-Diz P, Del-Rio-Valeiras M, et al. Balance Disorders in the Elderly: Does

Instability Increase Over Time? *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2016;125(7):550-8.

176. Rossi-Izquierdo M, Santos-Perez S, Faraldo-Garcia A, Vaamonde-Sanchez-Andrade I, Gayoso-Diz P, Del-Rio-Valeiras M, et al. Impact of obesity in elderly patients with postural instability. *Aging clinical and experimental research*. 2016;28(3):423-8.

177. Kendall SE, Sjogren P, Pimenta CA, Hojsted J, Kurita GP. The cognitive effects of opioids in chronic non-cancer pain. *Pain*. 2010;150(2):225-30.

178. Faraldo-Garcia A, Santos-Perez S, Rossi-Izquierdo M, Lirola-Delgado A, Vaamonde-Sanchez-Andrade I, Del-Rio-Valeiras M, et al. Posturographic limits of stability can predict the increased risk of falls in elderly patients with instability? *Acta Otolaryngol*. 2016;136(11):1125-9.

179. Mujdeci B, Aksoy S, Atas A. Evaluation of balance in fallers and non-fallers elderly. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2012;78(5):104-9.

180. Rossi-Izquierdo M, Santos-Perez S, Del-Rio-Valeiras M, Lirola-Delgado A, Faraldo-Garcia A, Vaamonde-Sanchez-Andrade I, et al. Is there a relationship between objective and subjective assessment of balance in elderly patients with instability? *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2015;272(9):2201-6.

181. de Groot MH, van Campen JP, Moek MA, Tulner LR, Beijnen JH, Lamoth CJ. The effects of fall-risk-increasing drugs on postural control: a literature review. *Drugs & aging*. 2013;30(11):901-20.

182. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(1):30-9.

183. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of internal medicine*. 2009;169(21):1952-60.

184. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(1):40-50.

185. Sáez López MP, Sánchez Hernández N, Jiménez Mola S, Alonso García N, Valverde García JA. Tratamiento del dolor en el anciano: opioides y adyuvantes. *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;23:93-104.

186. Torres LM, Trinidad JM, Calderón E. Riesgos del uso de opioides en ancianos en EE.UU. *Rev Soc Esp Dolor*. 2012;19:108-9.
187. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug safety*. 2007;30(2):171-84.
188. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Archives of internal medicine*. 2010;170(22):1968-76.
189. Graf J. Analgesic use in the elderly: the "pain" and simple truth: comment on "The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis". *Archives of internal medicine*. 2010;170(22):1976-8.
190. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Garneau K, Levin R, Lee J, et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Archives of internal medicine*. 2010;170(22):1979-86.
191. Becker WC, O'Connor PG. The safety of opioid analgesics in the elderly: new data raise new concerns: comment on "The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults". *Archives of internal medicine*. 2010;170(22):1986-8.
192. Miller M, Sturmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(3):430-8.
193. Ayhan C, Bilgin S, Aksoy S, Yakut Y. Functional contributors to poor movement and balance control in patients with low back pain: A descriptive analysis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2016;29(3):477-86.
194. Brech GC, Andrusaitis SF, Vitale GF, Greve JMDA. Correlation of disability and pain with postural balance among women with chronic low back pain. *Clinics*. 2012;67:959-62.
195. Liu-Ambrose T, Eng JJ, Khan KM, Mallinson A, Carter ND, McKay HA. The influence of back pain on balance and functional mobility in 65- to 75-year-old women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2002;13(11):868-73.
196. Henry SM, Hitt JR, Jones SL, Bunn JY. Decreased limits of stability in response to postural perturbations in subjects with low back pain. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2006;21(9):881-92.

197. Brumagne S, Janssens L, Knapen S, Claeys K, Suuden-Johanson E. Persons with recurrent low back pain exhibit a rigid postural control strategy. *Eur Spine J*. 2008;17(9):1177-84.
198. Mazaheri M, Coenen P, Parnianpour M, Kiers H, van Dieen JH. Low back pain and postural sway during quiet standing with and without sensory manipulation: a systematic review. *Gait Posture*. 2013;37(1):12-22.
199. Verster JC, Mets MA. Psychoactive medication and traffic safety. *International journal of environmental research and public health*. 2009;6(3):1041-54.
200. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Are opioid-dependent/tolerant patients impaired in driving-related skills? A structured evidence-based review. *Journal of pain and symptom management*. 2003;25(6):559-77.
201. Byas-Smith MG, Chapman SL, Reed B, Cotsonis G. The effect of opioids on driving and psychomotor performance in patients with chronic pain. *Clin J Pain*. 2005;21(4):345-52.
202. Sabatowski R, Berghaus G, Strumpf M, Radbruch L. [Opioids and driving ability - a problem unsolved?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003;128(7):337-41.
203. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S105-20.
204. Haythornthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, Pappagallo M. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *Journal of pain and symptom management*. 1998;15(3):185-94.
205. Veldhuijzen DS, van Wijck AJ, Wille F, Verster JC, Kenemans JL, Kalkman CJ, et al. Effect of chronic nonmalignant pain on highway driving performance. *Pain*. 2006;122(1-2):28-35.
206. Menefee LA, Frank ED, Crerand C, Jalali S, Park J, Sanschagrín K, et al. The effects of transdermal fentanyl on driving, cognitive performance, and balance in patients with chronic nonmalignant pain conditions. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2004;5(1):42-9.
207. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *Journal of pain and symptom management*. 2003;25(1):38-47.
208. Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Wagner W, Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R. Assessing cognitive and psychomotor performance under long-term treatment with

transdermal buprenorphine in chronic noncancer pain patients. *Anesthesia and analgesia*. 2007;105(5):1442-8, table of contents.

209. Sabatowski R, Scharnagel R, Gyllensvard A, Steigerwald I. Driving Ability in Patients with Severe Chronic Low Back or Osteoarthritis Knee Pain on Stable Treatment with Tapentadol Prolonged Release: A Multicenter, Open-label, Phase 3b Trial. *Pain and therapy*. 2014;3(1):17-29.

210. Gaertner J, Radbruch L, Giesecke T, Gerbershagen H, Petzke F, Ostgathe C, et al. Assessing cognition and psychomotor function under long-term treatment with controlled release oxycodone in non-cancer pain patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(6):664-72.

211. Gaertner J, Elsner F, Radbruch L, Kolibay F, Theisohn M, Berghaus G, et al. Influence of changes to daily dose of opioids on aspects of cognitive and psychomotor performance involved in driving. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2008;22(4):433-41.

212. Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts ER. Effects of an opioid (oxycodone/paracetamol) and an NSAID (bromfenac) on driving ability, memory functioning, psychomotor performance, pupil size, and mood. *Clin J Pain*. 2006;22(5):499-504.

213. Sabatowski R, Mordenti G, Miceli L. Opioids and driving ability: current data do not support one opioid being more favorable than another. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2014;14(2):196-7.

214. Jamison RN, Schein JR, Vallow S, Ascher S, Vorsanger GJ, Katz NP. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *Journal of pain and symptom management*. 2003;26(4):913-21.

215. Schulze H, Schumacher M, Urmeew R, Auerbach K. DRUID. Final Report: Work performed, main results and recommendations. Brussels, Belgium: Project Funded by the European Commission under the Transport RTD Programme of the 6th Framework Program 2012.

216. Miceli L, Bednarova R, Rizzardo A, Marcassa C, Della Rocca G. Alcohol, pain, and opioids: which is a major threat to driving ability? *The Annals of pharmacotherapy*. 2014;48(11):1531-2.

217. Miceli L, Bednarova R, Sandri M, Rizzardo A, Rocca GD. Use of opioids for pain relief while driving: when the patient meets the police. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2013;13(4):345.

218. Hetland A, Carr DB. Medications and impaired driving. *The Annals of pharmacotherapy*. 2014;48(4):494-506.
219. Schumacher M, Basbaum A, Camino W. Capítulo 31. Los analgésicos opioides y antagonistas. In: Katzung B, Masters S, Trevor A, editors. *Farmacología básica y clínica*. Nueva York: Nueva York: McGraw-Hill;; 2012.
220. LeRoy A, Morse M. Department of Transportation. HS 810 858. [Accessed March 9 2017]; Multiple medications and vehicle crashes: analysis of databases. 2008 Available at: <http://www.nhtsa.gov/DOT/NHTSA/Traffic%20Injury%20Control/Articles/Associated%20Files/810858.pdf>.
221. Mailis-Gagnon A, Lakha SF, Furlan A, Nicholson K, Yegneswaran B, Sabatowski R. Systematic review of the quality and generalizability of studies on the effects of opioids on driving and cognitive/psychomotor performance. *Clin J Pain*. 2012;28(6):542-55.
222. Sabatowski R, Kaiser U, Gossrau G. [Opioids in the management of chronic pain and driving ability]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. 2010;45(6):384-5.
223. Alvarez FJ, Gonzalez-Luque JC, Segui-Gomez M. Drugs, Substance Use Disorder and Driving: Intervention of Health Professionals in the Treatment of Addictions. *Adicciones*. 2015;27(3):161-7.

X - ANEXOS

ANEXO 1: Protocolo del equilibrio

Protocolo Equilibrio
Paciente número

Fecha 1
Fecha 2
Fecha 3

Hospital Los Arcos del Mar Menor
BLANCA RONDEAU MARCO

ETIQUETA DEL PACIENTE

Protocolo 1: basal

1) Encuesta General

Anamnesis Basal (1)	
Características	Interrogatorio
Datos demográficos	Paciente número Nombre y apellidos Nº de Historia Clínica Edad Sexo
Datos antropométricos	Peso Talla IMC Tamaño del pie: XXS, XS, S, M, L, XL, XXL
Motivo de consulta	Lumbalgia Cervicalgia Cefalea Poliartrosis Dolor en MMSS Dolor en MII Tórax/Abdomen Otros
Enfermedades concomitantes	Cardiovascular Respiratoria Hepática y Digestiva Renal SNC Otra
Tratamientos previos -Primarios (Paracetamol, AINES, opioides débiles, opioides mayores). -Secundarios (benzodiacepinas, antidepresivos, antiepilépticos, corticoides, anestésicos locales, capsicina). -Coadyuvantes (protectores de estómago, laxantes, sedantes).	Antidepresivos Neurolépticos Ansiolíticos AINEs /Paracetamol Tramadol/Codeína Mórficos Otros
Diagnósticos	Hernia Discal Estenosis de canal Sd. Espalda Fallida Espondiloartrosis Poliartrosis Neuropatía Oncológico Otros

3) Encuesta Equilibrio:

Equilibrio. Valoración del riesgo de caída.			
Características		Interrogatorio	
Anamnesis general	Patología Cardiovascular Patología Neurológica Patología Osteomuscular Fármacos que puedan afectar al equilibrio Consumo de alcohol		
Caidas	Número de caídas en los 6 meses previos		
Evaluación funcional	Situación física y nivel de movilidad Dependencia		
Evaluación mental y psicoafectiva	Deterioro cognitivo Estados depresivos		
Órganos de los sentidos	Patología oftalmológica. Uso de gafas. Patología auditiva		
Anamnesis equilibrio	Historial Otorrinolaringológico Patología de equilibrio y vértigos		
Pruebas de equilibrio	Test de Romberg	Test Unipodal	Timed and Go
PATOLOGÍA de EQUILIBRIO PREVIO	Si o No		
RIESGO de CAÍDA PREVIO	Si o No		

Posturografía basal (1).	
Test de Organización Sensorial 1	Somestésica AP 1
	Somestésica ML 1
	Visual AP 1
	Visual ML 1
	Vestibular AP 1
	Vestibular ML 1
	Preferencial AP 1
	Preferencial ML 1
	Global AP 1
	Global ML 1
Cociente RQ 1	Cociente RQ 1
Riesgo de Caída 1	Intervalo RQ 1
	Dentro límites 1
	NE criterios positivos 1
	Riesgo de caída 1

Protocolo 2. Introducción del opioide (48 Horas)

Cumplimentación	Si ó No
Efectos secundarios mórficos	Si ó No
Síntomas del equilibrio 2	S. Equilibrio 2
Escales Dolor 2	EVA 2
EVA 1 – EVA 2	Grado de alivio del dolor



Posturografía a las 48 horas (2)	
Test de Organización Sensorial 2	Somestésica AP 2
	Somestésica ML 2
	Visual AP 2
	Visual ML 2
	Vestibular AP 2
	Vestibular ML 2
	Preferencial AP 2
	Preferencial ML 2
	Global AP 2
Global ML 2	
Cociente RQ 2	Cociente RQ 2
	Intervalo RQ 2
Riesgo de Caída 2	Dentro límites 2
	Nº criterios positivos 2
	Riesgo de caída 2

Protocolo 3. Fase estabilidad opioide (30 días)

Cumplimentación	Si ó No
Efectos secundarios	Si ó No
Síntomas del equilibrio	S. Equilibrio 3
Escala Dolor	EVA 3
EVA 1 – EVA 3	Grado de alivio del dolor
Nuevo tratamiento	Oxicodona/Naloxona 10/5 Oxicodona/Naloxona 20/10 Oxicodona/Naloxona 40/20 Otros

Test de Organización Sensorial 3	Somestésica AP 3
	Somestésica ML 3
	Visual AP 3
	Visual ML 3
	Vestibular AP 3
	Vestibular ML 3
	Preferencial AP 3
	Preferencial ML 3
	Global AP 3
	Global ML 3
Cociente RQ 3	Cociente RQ 3
	Intervalo RQ 3
Riesgo de Caída 3	Dentro límites 3
	Nº criterios positivos 3
	Riesgo de caída 3

ANEXO 2. Documento de Consentimiento Informado

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO

Estudio para determinar la influencia de los morfínicos en el equilibrio de los pacientes con dolor.

Su médico le invita a participar en un estudio clínico en el que se recogerán datos de los pacientes que, como usted, padecen de dolor crónico de moderado a intenso y son susceptibles de tratamiento con analgésicos derivados de la morfina.

Para el estudio se recogerán datos de los historiales médicos de los pacientes participantes. Estos datos se limitarán a un resumen de las características de su dolor crónico así como el diagnóstico del mismo. Además de ello, los pacientes participantes deberán contestar cuestionarios sobre su dolor y los tratamientos que ha recibido.

Como queremos valorar la influencia que tiene la medicación que está tomando o que va a tomar sobre su estado de equilibrio y el posible efecto de la medicación sobre su estabilidad y equilibrio, se le realizará una valoración inicial que incluirá unos test de equilibrio y una posturografía, que es una máquina diseñada para medir el equilibrio a través de unos ejercicios muy sencillos y posteriormente dos nuevas valoraciones para ver en qué medida ha notado alivio del dolor y cómo ha influido la medicación en su estado de equilibrio.

Todos los demás procedimientos y tratamientos que el médico ponga a los pacientes serán los mismos con independencia de si participan o no en el estudio.

Tanto usted como otras personas podrían beneficiarse de su participación en el estudio. Este estudio puede ayudar a mejorar los conocimientos científicos sobre los efectos secundarios de los derivados de la morfina en los pacientes con dolor crónico.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Puede negarse a prestar su consentimiento sin tener que dar explicaciones y sin que ello tenga consecuencias sobre su tratamiento ni la calidad de la asistencia que seguirá recibiendo de su médico en el futuro.

La información recogida se incluirá en una base de datos y se analizará estadísticamente, aunque no incorporará ningún dato que permita identificar a los pacientes participantes. Esta información no incluirá ni su nombre ni sus iniciales ni ningún otro dato que permita la identificación de los pacientes participantes. Además, esta información no se utilizará para otro fin que el estrictamente científico. No obstante, con el fin de garantizar la calidad de la información, personal autorizado diferente al médico del estudio o inspectores de las autoridades sanitarias competentes podrán tener acceso restringido a su historial médico. Los pacientes participantes podrán asimismo ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberán dirigirse al centro donde se realiza el estudio.

Si tiene alguna duda sobre esta información, no dude en preguntar a su médico.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO EL ESTUDIO: Estudio para determinar la influencia de los morfínicos en el equilibrio de los pacientes con dolor.

Declaración del investigador:

Mediante el presente declaro haber informado correctamente a:

Nombre del paciente: _____ sobre la naturaleza, la relevancia y las implicaciones del estudio arriba mencionado.

Nombre del investigador

Firma

Fecha

Declaración del participante:

Yo (nombre y apellidos en mayúsculas): _____

- He leído el texto de información que me ha sido entregado
- He tenido oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio y he obtenido respuestas satisfactorias
- He recibido suficiente información en relación con el estudio
- He hablado con el investigador:
- Y entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo abandonar el estudio cuando lo desee, sin que tenga que dar explicaciones y sin que ello repercuta sobre mis cuidados médicos.

También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes puntos referentes a los datos de carácter personal que se recojan para el estudio:

- Los datos serán recogidos y almacenados con respeto a mi intimidad y a la normativa vigente de protección de datos.
- Los datos se almacenen y se procesen en ordenadores de forma anónima.
- Los datos se transfieran a las autoridades nacionales e internacionales.
- Se publiquen los resultados del estudio en foros científicos y en revistas biomédicas.
- Me asisten los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación que podré ejercer mediante solicitud en el centro donde se realiza el estudio.

Mediante el presente, declaro que he leído y comprendido el texto de información para el consentimiento informado y voluntariamente declaro mi consentimiento a participar en el estudio clínico referenciado anteriormente. Recibiré una copia de este formulario de consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en un futuro.

Nombre del paciente (etiqueta)

Firma

Fecha

ANEXO 3. Sistema Posturografía Synapsys® (SPS). Documentación técnica.

Technical Specifications

Synapsys Posturography System (SPS)

SOFTWARE	Module	2 modes: evaluation and rehabilitation Custom settings: protocol, visual stimulation, translational stimulation*, rehabilitation program
	Patient Manager	*Patient and test results save on a specific database
	Evaluation tests available	Sensory Organization Test (SOT) Vestibular stimulation assessment Romberg Test Fall risk assessment*
	Results available	*Reference value (SKG area, Mean AP and ML, Amplitude, deviation, FFT energy, Romberg quotient, recovery time, gain, phase lag) *Reference scores (somesthetic, visual, vestibular, global, preferential)* *Graphics (SKG, Stabiogram, Fourier transform, Limits of stability)
	Rehabilitation	*4 groups: Stabilization, Weight Shift, Weight bearing, Postural Control *Sound and visual biofeedback *Evaluation of progress among series of rehabilitation
	Stimulation	*Visual: 2D and 3D (optokinetic, saccade, smooth pursuit, maze, tunnel, pool table, dart, text display...) *Somesthetic: horizontal translations, sinusoidal movements, or customized stimulations, foam, unstable platform* *Vestibular: head movements



Dynamic SPS configuration



Static SPS configuration

HARDWARE	Included parts	SPS Software User manual and Installation CD	STATIC SPS: Static Platform Foam platform Remote control USB1408-FS acquisition module	DYNAMIC SPS: Static Platform Foam platform Remote control PCI-6014 acquisition card Dynamic motor-driven Platform Unstable platform Safety surrounding bar incl. Wooden step Feet Positioner	Synapsys related products: <ul style="list-style-type: none"> • Synapsys Scopy System • Digital Nystagview (D-VNS) • Subjective Visual Vertical
	SPS Static Platform	3 sensors type • strain gauge • 3 preamplifier/amplifier cards 1 power supply/connection card Weight: 10.6 kg (23.37 lb) Size : 50 cm x 50 cm (19.69" x 19.69")			
	SPS Dynamic Platform	Maximal motion: 8 cm (3.15") Maximal speed: 0.1 m/s (0.33' per sec) Weight: 21.75 kg (47.95 lb) Size: 50 cm x 50 cm x 13 cm / (19.69" x 19.69" x 5.12") Power supply: 230 V			
	Wooden step*	Required space: 135 cm x 110 cm (53.15" x 43.31")			
	Classification	The SPS is a Class I medical device (European Medical Device Directive 93/42/EEC)			
	Standard	CE approved / EN 60601-1 / EN 60601-1-2 / EN ISO 9001v2008 / EN ISO 13485v2003			
	Minimum computer requirements	Pentium IV 2 GHz or higher 256 Mb RAM Operating system: Windows XP, Vista or 7 32 bits One free USB port or PCI slot* Graphic card with 2 video outputs to enable Extended mode (Dual View) Video projector			

Your local partner:

El sistema completo incluye los elementos siguientes:

- una plataforma estática con tres sensores de presión
- un sistema de adquisición de datos
- una aplicación de software
- una base de espuma
- una plataforma inestable
- un protector antideslizante (escalera + barras en la base)
- un trasladador

Distancias recomendadas:

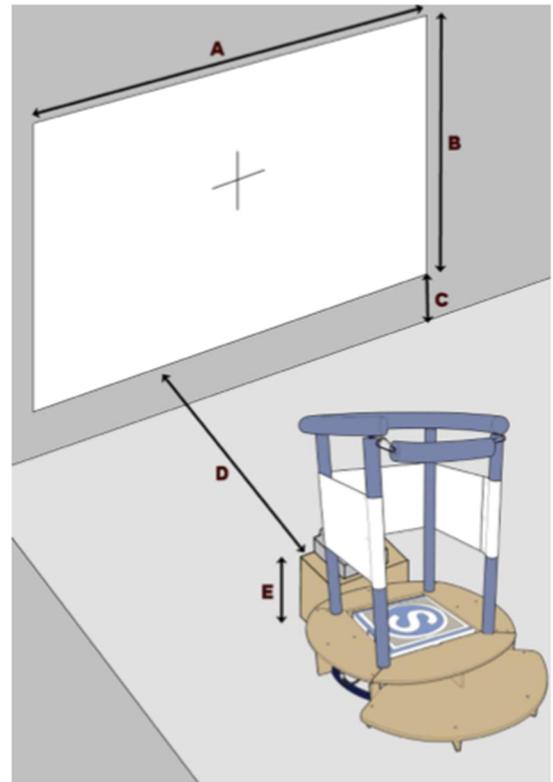
A = ~230 cm

B = ~125 cm

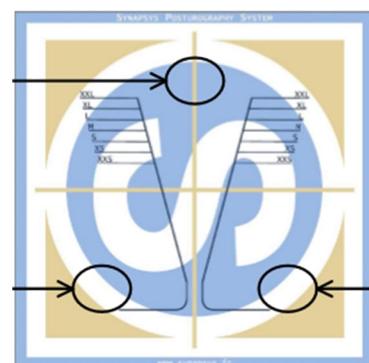
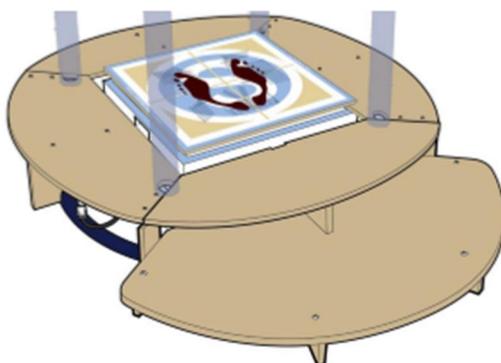
C = ~ 70 cm

D = ~150 cm

E = ~ 40 cm



Plataforma y sensores



Anexo 4. Base de datos de la posturografía 1 (basal)

Posturografía 1														
Paciente nº	Some AP 1.1	Some ML 1.1	Visual AP 1.1	Visual ML 1.1	Vestibular A	Vestibular M	Preferencial	Preferencial	Global AP 1.	Global ML 1.	RQ 1.1	Dentro límite	Nº criterios	Riesgo de caí
1	77	87	81	87	56	17	36	76	56	66	288	0	4	1
2	70	76	85	87	31	18	56	37	37	31	312	0	3	1
3	51	100	83	89	0	0	100	100	37	36	399	0	2	0
4	93	94	86	80	54	66	90	88	64	71	191	1	1	0
5	100	98	87	83	70	68	59	78	58	68	92	1	1	0
6	100	100	92	95	74	89	77	82	72	80	80	0	1	0
7	100	100	98	68	80	58	71	70	67	56	48	0	2	0
8	54	83	59	71	40	52	6	53	27	50	535	0	2	0
9	74	79	69	67	38	53	63	63	45	54	866	0	3	1
10	83	92	89	91	54	73	93	84	61	70	361	0	2	0
11	96	96	80	85	79	75	60	86	64	75	167	1	1	0
12	89	89	100	91	55	53	74	100	57	69	185	1	2	0
13	59	68	100	100	45	70	0	87	48	48	242	0	2	0
14	93	96	98	83	45	44	45	62	47	52	161	1	1	0
15	86	95	98	88	48	66	71	66	55	65	179	1	2	0
16	100	98	95	89	84	87	63	81	67	72	75	0	2	0
17	97	99	78	92	51	78	81	75	65	77	127	1	1	0
18	86	67	90	84	61	58	47	74	49	52	359	0	1	0
19	64	75	80	87	17	66	76	70	36	56	325	0	0	0
20	91	96	24	32	31	25	21	12	26	20	124	1	2	0
21	100	100	88	91	72	78	89	85	73	78	70	0	1	0
22	88	100	72	94	64	73	68	75	56	66	131	1	1	0
23	95	100	67	52	43	25	65	53	50	38	104	1	2	0
24	90	98	76	81	34	63	100	78	54	68	217	1	1	0
25	100	98	86	86	70	73	79	69	67	70	80	0	1	0
26	79	87	89	84	65	61	63	85	57	66	354	0	3	1
27	84	96	71	83	33	65	32	52	35	54	200	1	3	1
28	98	100	94	94	86	90	80	92	75	85	80	0	1	0
29	94	95	87	82	66	79	76	76	65	72	138	1	1	0
30	97	100	96	95	63	83	74	86	61	70	105	1	1	0
31	82	99	92	94	48	76	53	75	45	64	152	1	1	0
32	83	95	92	93	40	72	100	91	60	78	387	0	3	1
33	93	99	84	90	57	78	90	92	65	77	170	1	1	0
34	93	98	97	94	43	59	100	71	67	64	179	1	1	0
35	93	93	77	92	33	71	66	68	49	68	120	1	1	0
36	84	97	82	79	74	72	65	64	55	61	160	1	1	0
37	47	95	50	23	0	0	0	53	14	27	163	1	1	0
38	100	99	66	64	12	41	59	48	39	48	87	1	1	0
39	89	100	92	89	60	83	63	91	57	84	164	1	1	0
40	93	90	78	75	21	44	65	81	41	56	217	1	1	0
41	54	98	49	78	0	8	100	100	28	51	150	1	1	0
42	99	95	90	83	79	72	90	76	71	65	93	1	2	0
43	91	87	88	74	42	30	47	68	42	47	221	1	2	0
44	100	99	100	90	88	72	88	86	73	73	61	0	1	0
45	95	94	75	51	0	0	93	85	40	40	141	1	1	0

Anexo 5. Base de datos de la Posturografía 2 (a las 48 horas)

Paciente nº	Posturografía 2										RQ 2.1	Dentro límite	Nº criterios	Riesgo de caí
	Some AP 2.1	Some ML 2.1	Visual AP 2.1	Visual ML 2.1	Vestibular A	Vestibular M	Preferencial	Preferencial	Global AP 2.1	Global ML 1.				
1	100	83	94	88	83	88	14	78	40	61	93	1	5	1
2	67	69	63	78	0	0	0	63	20	27	230	1	2	0
3	100	100	100	100	2	40	100	100	38	46	42	0	3	1
4	98	99	90	84	75	76	83	85	75	77	104	1	0	0
5	100	94	98	72	43	57	26	75	33	54	108	1	1	0
6	39	41	86	91	32	69	100	71	42	53	641	0	1	0
7	60	74	84	59	62	43	38	25	34	32	112	1	3	1
8	52	83	97	81	32	43	0	66	18	45	225	1	4	1
9	91	97	80	76	48	67	84	88	56	69	177	1	2	0
10	98	99	89	87	62	79	81	84	63	74	96	1	0	0
11	89	89	100	91	55	53	74	100	57	69	185	1	2	0
12	91	89	92	91	61	45	79	67	57	51	152	1	2	0
13	68	83	59	62	31	38	100	72	45	50	407	0	2	0
14	100	95	100	86	71	56	79	75	69	63	117	1	1	0
15	0	18	0	100	0	100	0	27	0	16	157	1	3	1
16	90	94	88	92	71	85	74	80	65	76	188	1	2	0
17	100	100	82	87	29	56	100	95	64	75	68	0	1	0
18	86	96	85	91	63	66	80	63	57	57	226	1	2	0
19	87	91	78	72	49	66	69	49	37	48	152	1	1	0
20	62	68	19	0	0	0	2	6	12	11	203	1	3	1
21	98	98	79	85	70	76	85	88	69	77	103	1	1	0
22	72	89	77	76	44	38	26	48	38	44	239	1	1	0
23	100	100	77	81	15	60	36	53	33	44	84	0	3	1
24	93	97	99	81	34	70	48	84	43	71	139	1	1	0
25	99	100	92	65	66	62	46	77	45	64	102	1	1	0
26	97	100	100	90	54	70	63	73	53	68	74	0	3	1
27	90	95	92	82	53	54	41	54	48	53	125	1	2	0
28	95	98	92	94	76	81	74	92	66	83	101	1	1	0
29	100	100	100	94	84	80	78	74	68	71	53	0	1	0
30	92	98	90	82	61	73	67	80	62	74	119	1	1	0
31	87	98	70	79	48	76	49	81	37	70	139	1	1	0
32	93	97	92	93	73	79	89	93	71	82	118	1	1	0
33	91	96	89	96	85	82	70	90	67	82	138	1	1	0
34	96	94	93	90	77	77	85	85	73	73	164	1	1	0
35	94	99	75	91	71	72	92	96	68	77	102	1	1	0
36	94	100	81	85	61	59	39	46	53	54	135	1	1	0
37	65	64	100	62	0	0	35	63	21	26	239	1	1	0
38	99	100	79	79	65	69	58	93	57	73	113	1	1	0
39	86	93	79	56	57	36	74	66	54	46	205	1	3	1
40	95	94	87	86	48	33	88	80	53	50	131	1	1	0
41	91	97	75	89	22	38	79	82	45	56	163	1	1	0
42	82	85	91	100	26	46	100	100	56	63	290	0	3	1
43	87	88	92	71	65	34	47	71	52	48	184	1	2	0
44	100	100	99	91	82	73	83	89	75	74	30	0	1	0
45	83	100	86	72	6	34	81	61	39	48	100	1	1	0

Anexo 6. Base de datos de la Posturografía 3 (a los 30 días)

Paciente nº	Posturografía 3												Dentro límite	Nº criterios	Riesgo de caídas
	Some AP 3.1	Some ML 3.1	Visual AP 3.1	Visual ML 3.1	Vestibular A	Vestibular M	Preferencial	Preferencial	Global AP 3.1	Global ML 3.1	RQ 3.1				
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	61	0	5	1	
2	69	90	68	64	0	0	0	89	18	36	134	1	1	0	
3	58	60	100	82	47	53	63	81	42	49	365	0	2	0	
4	93	96	83	86	63	75	75	69	64	66	143	1	1	0	
5	99	99	95	77	81	73	77	73	65	66	125	1	2	0	
6	0	0	45	36	0	0	0	0	11	14	85	1	3	1	
7	100	99	98	74	82	76	71	70	68	54	115	1	2	0	
8	52	96	59	82	0	0	0	85	14	40	152	1	3	1	
9	62	70	71	67	12	63	94	100	36	62	698	0	1	0	
10	96	100	87	87	80	76	75	79	66	72	75	0	0	0	
11	91	89	92	91	61	45	79	67	57	51	152	1	2	0	
12	80	86	95	89	33	73	93	80	51	66	330	0	1	0	
13	92	80	75	71	58	64	56	76	53	56	188	1	1	0	
14	92	95	97	84	42	44	47	63	53	56	188	1	2	0	
15	90	100	95	95	64	79	89	91	65	76	152	1	2	0	
16	100	100	100	97	89	92	78	72	75	75	61	0	0	0	
17	96	100	79	87	41	79	65	76	58	76	104	1	0	0	
18	76	100	89	95	69	84	48	16	45	43	179	1	1	0	
19	78	78	99	98	87	66	36	67	34	47	141	1	1	0	
20	70	93	0	0	0	48	47	27	17	22	180	1	3	1	
21	96	94	92	76	82	59	90	88	77	66	145	1	1	0	
22	88	98	70	84	60	71	60	79	50	66	129	1	1	0	
23	92	88	54	81	42	61	35	53	38	53	127	1	2	0	
24	85	95	90	95	60	81	90	85	65	78	232	1	1	0	
25	98	93	71	73	39	29	70	91	48	52	102	1	1	0	
26	91	97	87	89	77	79	56	89	61	79	199	1	2	0	
27	93	98	75	75	72	81	78	68	67	67	161	1	2	0	
28	95	99	89	97	83	93	87	96	77	88	157	1	1	0	
29	100	96	87	86	76	88	62	84	66	76	122	1	1	0	
30	97	98	97	92	58	79	89	90	69	82	139	1	1	0	
31	80	95	70	88	51	85	60	77	45	72	164	1	1	0	
32	93	100	94	97	71	85	88	92	74	85	241	1	1	0	
33	96	99	100	95	70	81	92	85	73	79	101	1	1	0	
34	93	98	92	93	79	67	86	83	73	71	132	1	1	0	
35	96	97	88	82	77	82	83	91	72	80	184	1	1	0	
36	100	100	90	84	85	59	59	70	62	65	57	0	3	1	
37	97	100	91	64	10	37	39	58	32	49	111	1	1	0	
38	86	96	0	68	0	11	37	80	15	47	143	1	1	0	
39	93	96	91	89	76	83	70	89	69	82	160	1	1	0	
40	100	97	98	79	65	69	95	77	66	69	95	1	1	0	
41	91	96	81	84	48	70	73	74	52	67	121	1	1	0	
42	88	72	100	85	62	47	67	80	50	53	362	0	3	1	
43	69	91	86	83	67	56	65	74	51	58	296	0	3	1	
44	97	100	86	81	78	76	86	91	77	77	131	1	1	0	
45	80	99	81	82	46	70	85	77	56	66	175	1	1	0	

Anexo 7. Base de datos de la encuesta del dolor

Paciente	EVA max	EVA 1	EVA 2	G. Alivio 1	EVA 3	G. Alivio 2	Mejoría >2	EVA 3 es > o =6
1	10	8	8	0	8	0	0	0
2	10	7	5	2	5	0	1	1
3	10	8	8	0	6	2	1	1
4	9	7	7	0	6	1	0	1
5	8	7	3	4	3	4	1	1
6	8	8	1	7	2	-1	1	1
7	8	7	6	1	6	0	0	1
8	10	10	8	2	7	1	1	0
9	10	9	7	2	7	0	1	0
10	10	10	9	1	8	1	1	0
11	10	8	7	1	6	1	1	1
12	8	8	8	4	3	1	1	1
13	10	10	2	8	2	0	1	1
14	8	8	7	1	6	1	1	1
15	8	8	5	3	2	3	1	1
16	8	8	5	3	2	1	1	1
17	10	8	1	7	1	0	1	1
18	10	8	3	5	4	-1	1	1
19	9	8	8	0	7	1	0	0
20	10	9	7	2	6	1	1	1
21	9	8	5	3	5	1	1	1
22	9	9	8	1	7	1	1	0
23	10	9	7	2	7	0	1	0
24	9	9	7	2	7	0	1	1
25	8	8	5	4	5	4	1	1
26	8	8	7	1	6	1	1	1
27	8	8	6	2	6	0	1	1
28	9	9	7	2	5	2	1	1
29	10	10	7	2	7	0	1	0
30	8	8	5	3	5	0	1	1
31	8	8	6	2	5	1	1	1
32	9	8	7	1	6	1	1	1
33	10	9	7	2	7	1	1	0
34	9	7	5	2	5	0	1	1
35	10	8	8	0	7	1	0	0
36	9	9	8	1	7	1	1	0
37	9	9	8	1	6	1	1	1
38	9	9	8	1	7	1	1	0
39	9	8	8	0	7	1	0	0
40	10	8	8	0	7	1	0	0
41	9	9	8	1	7	1	1	0
42	9	7	5	2	5	0	1	1
43	8	8	5	3	6	-1	1	1
44	9	8	7	1	6	1	1	1
45	9	9	8	1	6	1	1	1

Anexo 8. Valores normativos de los distintos test

1. Valores de referencia del Test de Organización Sensorial

	Valor	Somatestésica	Visual	Vestibular	Preferential	Global	Condiciones					
							1	2	3	4	5	6
Con Plataforma inestable	AP	90	84	62	77	69	86	81	71	76	55	36
	ML	97	75	55	74	67	90	89	76	69	48	27
Con Espuma	AP	90	82	60	73	66	86	82	71	72	57	33
	ML	97	82	74	78	75	91	90	77	76	69	47

2. Valores de referencia del Examen del Cociente RQ

Cociente de Romberg: [85; 241]

3. Valores de referencia del Examen del Riesgo de Caída

Criterio 1	DESNIVEL Traductor, Ojos abiertos	Energía en AP ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}$)	2200
		Energía en ML ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}$)	430
		Tiempo de recuperación en ML (s)	5.5
Criterio 2	DESNIVEL Traductor, Ojos cerrados	Energía en AP ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}$)	3450
		Energía en ML ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}$)	720
		Tiempo de recuperación en ML (s)	6.2
Criterio 3	SINUSOIDE Traductor, Ojos abiertos	Ganancia en AP	2
	SINUSOIDE Traductor, Ojos cerrados	Ganancia en AP	2.5
		Ganancia en ML	0.7
Criterio 4	Límites de estabilidad	Superficie (mm^2)	9500

