

Patrones de prescripción y efecto de la artroplastía total de cadera sobre el uso de analgésicos, hipnóticos, antidepresivos y ansiolíticos: resultados de una población de pacientes sometidos a artroplastia total de cadera

Prescription trajectories and effect of total hip arthroplasty on the use of analgesics, hypnotics, antidepressants, and anxiolytics: results from a population of total hip arthroplasty patients

Artículo publicado originalmente en la revista PAIN 2016; 157(3): 643-651

Traducción: Tania Acosta

Tone Blagestad¹; Inger H. Nordhusa²; Janne Grønli^{3,4}; Lars B. Engesaeter^{5,6}; Sabine Ruths^{7,8}; Anette H. Ranhoff^{9,10,11}; Bjørn Bjorvatng¹²; Stale Pallesen^{1,13}

¹ Departamento de Psicología Clínica, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega. ² Departamento de Ciencias del Comportamiento en Medicina, Universidad de Oslo, Oslo, Noruega. ³ Departamento de Psicología Biológica y Médica, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega. ⁴ Centro de Investigación de Sueño y Rendimiento, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad del Estado de Washington, Spokane, WA, USA. ⁵ Departamento de Medicina Clínica, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega. ⁶ Departamento de Ortopedia, Hospital Universitario de Haukeland, Bergen, Noruega. ⁷ Departamento de Salud Pública Mundial y Atención Primaria, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega. ⁸ Unidad de Investigación para la Práctica General, Uni Research Health, Bergen, Noruega. ⁹ Centro de Investigación de Kavli para el Envejecimiento y la Demencia, Hospital de Haraldsplass, Bergen, Noruega. ¹⁰ Departamento de Ciencia Clínica, Universidad of Bergen, Bergen, Noruega. ¹¹ Hospital de Diakonhjemmet, Oslo, Noruega. ¹² Centro Noruego de Competencia para los Trastornos del Sueño, Hospital Universitario de Haukeland, Bergen, Noruega. ¹³ Departamento de Ciencia Psicosocial, Universidad de Bergen, Bergen, Noruega

RESUMEN

La artroplastia total de cadera (ATC) ha demostrado que reduce el dolor y mejora la función. Además, se sugiere que la ATC mejora el sueño y alivia los síntomas de ansiedad y depresión. Los pacientes con dolor crónico son usuarios frecuentes de drogas analgésicas y psicotrópicas, con su consecuente riesgo de efectos adversos. El impacto de la ATC en dicho uso de drogas no ha sido investigado exhaustivamente. Basado en información ensamblada proveniente de la Base de datos de Prescripción Noruega y del Registro Noruego de Artroplastia, este estudio procura investigar medicamentos prescritos en una población completa (N539,688) sometida a ATC de 2005 a 2011. Se calcularon las tasas de usuarios y el volumen de fármaco prescrito de analgésicos (antiinflamatorios no esteroideos –AINES-, opioides y no opioides) y psicotrópicos (hipnóticos, ansiolíticos y antidepresivos) por 4 trimestres antes y 4 trimestres luego de la cirugía. Hemos analizado las tendencias de prescripción preoperatoria (T1 vs T4), prescripción postoperatoria (T4 vs T5) y efecto a largo plazo de la cirugía (T4 vs T8). Antes de la cirugía, el uso de todos los grupos de drogas se incrementó de T1 a T4. El uso de opioides, no opioides e hipnóticos se incrementó dramáticamente de T4 a T5. La cirugía redujo a largo plazo (T4 vs T8) las prescripciones de analgésicos, hipnóticos y ansiolíticos, pero no redujo la de antidepresivos. En general, los resultados presentes extienden los efectos positivos de la ATC para incluir la reducción en la dependencia a la medicación para aliviar los síntomas.

Palabras clave: Estudio de registro; Artroplastia total de cadera; Analgésicos; Psicotrópicos

ABSTRACT

Total hip arthroplasty (THA) has been shown to reduce pain and improve function. In addition, it is suggested that THA improves sleep and alleviates symptoms of anxiety and depression. Patients with chronic pain are frequent users of analgesic and psychotropic drugs and thereby risk adverse drug events. The impact of THA on such drug use has not been thoroughly investigated. Based on merged data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Arthroplasty Register, this study sought to investigate redeemed medications in a complete population (N539,688) undergoing THA in 2005 to 2011. User rates and redeemed drug volume of analgesics (nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids, and nonopioids) and psychotropics (hypnotics, anxiolytics, and antidepressants) were calculated for 4 quarters before and 4 quarters after surgery. We analysed preoperative prescription trends (Q1 vs Q4), postoperative prescription (Q4 vs Q5), and long-term effect of surgery (Q4 vs Q8). Before surgery, use of all drug groups increased from Q1 to Q4. Use of opioids, nonopioids, and hypnotics dramatically increased from Q4 to Q5. Long-term (Q4 vs Q8) surgery reduced prescriptions of analgesics, hypnotics, and anxiolytics, but not antidepressants. Overall, the present results extend the positive effects of THA to include reduced reliance on medication to alleviate symptoms.

Key words: Register study; Total hip arthroplasty; Analgesics; Psychotropics

1. INTRODUCCIÓN

La mayor parte de los pacientes que esperan por una artroplastia total de cadera (ATC) reportan dolor constante y uso de medicamentos para el dolor.^{10,43} El dolor nocturno es una indicación clave para ATC,⁴⁴ y el 80% de todos los pacientes informan despertar en la noche debido al dolor previamente a la cirugía.⁴³ La prevalencia de ansiedad y depresión en estos pacientes está entre el 5% y el 15%.^{10,43} Consecuentemente exitosa en el alivio del dolor y en el mejoramiento de la función,^{39,33} se observó también que la ATC tiene efectos positivos adicionales, incluyendo reducción de los problemas de sueño^{12,26,61} y alivio de los síntomas de ansiedad y depresión,^{22,31} llevando todo esto a una mejor calidad de vida. Notablemente, se ha encontrado que la salud mental y los problemas de sueño en el preoperatorio, predicen los niveles de dolor postoperatorio, el nivel funcional y la calidad de vida.^{12,22} En general, esto refleja las relaciones mutuas entre dolor, sueño y salud mental.^{9,11,15,18,24,34,48,51,54}

Los analgésicos y las drogas psicotrópicas se prescriben a menudo para controlar el dolor, los problemas de sueño y la salud mental.⁴³ Sin embargo, se conoce poco sobre el uso correspondiente de analgésicos y drogas psicotrópicas antes y después de la ATC. El uso de analgésicos reportado por estos pacientes es tan alto como un 97%.⁵² Las tasas de prescripción son inferiores, sin incluir los medicamentos sin prescripción. La mayor parte de los pacientes con ATC recibió prescripciones para AINES y opioides durante un período de dos años previo a la cirugía.^{10,38} El uso de medicación aumentó a lo largo del tiempo a medida que se acercaba la fecha de la cirugía.¹⁰ Para nuestro conocimiento, solo un estudio ha investigado cambios en el uso de analgésicos después de la ATC, reportando tasas de usuarios de AINES reducidas durante el año posterior a la cirugía.¹³

Los pacientes con ATC experimentan elevados niveles de dolor que llevan a la cirugía, dolor postoperatorio elevado durante una fase de recuperación de 3 meses de duración y un nivel de dolor inferior al dolor prequirúrgico a los 6-12 meses luego de la cirugía.^{2,33,37,45,53} Si los patrones de prescripción siguen los patrones del dolor, se necesita un análisis de los intervalos de prescripción cortos para elucidar trayectorias del uso de medicación. Está justificado el conocimiento sobre el uso de medicación en pacientes con ATC en gran escala, con diseños pre y post, dado el riesgo de reacciones adversas medicamentosas, interacciones y/o costos postoperatorios asociados a la farmacoterapia para el dolor crónico y síntomas comórbidos frecuentes.^{4,8,23,41,56}

Basados en la información proveniente de dos regis-

tros a escala nacional, la Base de Datos de Prescripción Noruega (NorBDP) y el Registro Noruego de Artroplastia de Cadera, el objetivo de este estudio fue extender la investigación previa sobre ATC y uso de medicamentos mediante el análisis de patrones de prescripción de tres grupos de analgésicos y tres grupos de psicotrópicos durante una ventana de dos años de exposición; un año antes y un año después de la cirugía. Específicamente, hemos investigado tendencias de prescripción que conducen a la cirugía, cambios en el uso de la medicación en el período de recuperación posterior a la cirugía y efectos a largo plazo de la cirugía sobre el uso de medicamentos. Hipotetizamos que: 1) el uso de estos medicamentos se incrementaría antes de la cirugía; 2) el uso de drogas aumentaría aún más en el período postoperatorio y 3) que la ATC reduciría el uso de medicamentos un año después de la cirugía.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Población de estudio

El sistema de salud en Noruega es público y los reemplazos de cadera están todos financiados por el programa de seguro obligatorio.⁴⁹ Los pacientes que se someten a cirugía electiva son referidos a un hospital por un médico general. Habitualmente, la priorización sigue 3 criterios: el grado de severidad, la eficiencia del tratamiento esperada y el costo en relación al resultado del tratamiento esperado.⁵ Se realizó un total de 54.402 ATCs en el período 2004-2012. Hemos excluido del análisis cirugías en la cadera contralateral para la misma persona (n = 6509), reintervenciones dentro del año siguiente (n = 742) y pacientes fallecidos dentro de los dos años posteriores a la cirugía (n = 1449). Para poder analizar el uso de medicación durante el año previo y el año posterior a la cirugía, se excluyeron a las personas que se sometieron a ATC en el año 2004 y 2012 (n = 6014). De este modo, la población de estudio abarcó 39.688 personas. Luego, los datos se fusionaron con los datos de prescripción provenientes del NorBDP, incluyendo prescripciones dispensadas un año antes y un año después de la fecha de la cirugía.

2.2. Diseño del estudio y fuentes de datos

Este estudio fue un estudio prospectivo basado en registros que utilizan datos provenientes del NorBDP ubicado en el Instituto Noruego de Salud Pública y datos provenientes del Registro Nacional de Artroplastia en Noruega, en el Hospital de la Universidad de Haukeland. Los datos de ambas fuentes fueron fusionados por Estadísticas Noruega, utilizando un código de identificación cifrado único de pacientes, permitién-

donos analizar los datos a nivel individual mientras se mantiene el anonimato personal.

2.2.1. Base de datos de prescripción noruega. La NorBDP es un registro nacional de salud que contiene información sobre todas las drogas de prescripción dispensadas a todos los individuos en todas las farmacias en Noruega desde enero de 2004 hasta la fecha.³⁰ El registro cubre los medicamentos pagados totalmente por los pacientes y aquellos reembolsados por el gobierno. La base de datos almacena información detallada sobre los artículos dispensados (el nombre genérico del artículo dispensado, el código químico terapéutico anatómico, la dosis diaria definida (DDD) de la droga prescrita y la fecha de dispensación) e información demográfica básica sobre los pacientes (código único de identificación personal, edad, sexo y año de muerte). Sin embargo, falta información a nivel personal concerniente a medicamentos para pacientes institucionalizados en hogares de ancianos y hospitales.³⁵ Extrajimos datos del NorBDP de 2004 a 2012. Los medicamentos incluidos en este estudio fueron clasificados de acuerdo al sistema de clasificación Anatomical Therapeutic Chemical.⁴⁷ Los analgésicos analizados en este estudio incluyen M01A-AINES, N02A-opioides y N02B-otros analgésicos y antipiréticos, de aquí en adelante llamados analgésicos no opioides. Se incluyeron tres subgrupos de drogas psicotrópicas; N05C-hipnóticos y sedantes, de aquí en adelante llamados hipnóticos, N05B-ansiolíticos y N06A-antidepresivos.

2.2.2. Registro nacional de artroplastia noruega Este registro de salud identificable por persona recibe datos de prótesis articulares operadas provenientes de todos los 70 hospitales que realizan ATC en Noruega. La Completeness es alta (97%) para la ATC.²⁵ Hemos extraído la siguiente información del registro: el código único de identificación personal, fecha de la cirugía, cirugía primaria o secundaria, indicación para la cirugía, tipo de intervención y complicaciones perioperatorias. Los pacientes fueron puntuados en el preoperatorio por el sistema de clasificación del estado físico de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (SAA) como: 1 persona sana; 2 enfermedad sistémica leve; 3 enfermedad sistémica grave; 4 enfermedad sistémica grave que implica una amenaza constante para la vida y 5 persona moribunda que no se espera que sobreviva.

2.3. Uso de medicación

Se incluyeron dos medidas de uso de medicación. Las tasas de usuarios se definieron como número de personas a las que se les dispensó una o más pres-

cripciones durante el período estudiado. Además, los volúmenes de fármacos dispensados se cuantificaron como número de DDD. La DDD es una unidad de medición técnica determinada sobre la base de la evaluación del uso internacional de la sustancia en cuestión y está definida como la dosis diaria media de mantenimiento asumida para un medicamento utilizado para su principal indicación en adultos.⁴⁷ La DDD utilizada en este artículo se refiere al número total de DDDs para cada prescripción emitida y es calculada por el NorBDP. El volumen de fármaco dispensado en la DDD fue resumido por trimestre.

2.4. Estrategia de análisis y estadísticas

Los análisis fueron realizados utilizando SPSS Statistics, versión 21. Para examinar los cambios en el uso de fármacos a lo largo del tiempo, se dividió el período de observación de dos años en 8 trimestres (cada uno con 91 días); 4 antes (T1-T4) y 4 después (T5-T8) de la cirugía, para cada paciente. Se examinaron las tendencias en la utilización de fármacos antes de la cirugía mediante la comparación de T1 con T4; en el postoperatorio inmediato los cambios comparando T4 con T5 y los cambios desde el postoperatorio al seguimiento comparando T4 con T8. Se realizaron las pruebas exactas de McNemar para la comparación de las tasas de usuarios y pruebas de t para muestras pareadas cuando se compararon los volúmenes de fármacos. El análisis para las tasas de usuarios y volúmenes de fármacos se complementó con el cálculo del tamaño del efecto (Cohen d) utilizando DSTAT e interpretados de acuerdo con Cohen,¹⁶ por lo que 0.2 equivale a un efecto pequeño, 0.5 a un efecto mediano y tamaños de efecto mayores que 0.8, a un efecto fuerte. Se aplicó una corrección de Bonferroni debido a las comparaciones múltiples, estableciendo el nuevo valor crítico de P a 0.005. Los tamaños del efecto para DDDs se corrigieron para dependencia entre medias.⁵⁰

2.5. Ética y aprobaciones

El estudio fue aprobado por el Comité Regional de Ética para Investigación Médica y Salud, la Dirección Noruega de Salud y Asuntos Sociales y por la Autoridad Noruega de Protección de Datos.

3. RESULTADOS

3.1. Población de estudio

Las características demográficas de la población de estudio se presentan en la Tabla 1. La edad media de

Tabla 1. Características de la población en estudio al momento de la cirugía

Sexo	n	n%
Varón	13.350	33,6
Mujer	26.338	66,4
<hr/>		
Edad		
Media	68,5	11,5
Rango 11-98		
0-39	703	1,8
40-59	7.056	17,8
60-69	11.960	30,1
70-79	13.329	33,6
80+	6.640	16,7
<hr/>		
Causa primaria de la cirugía		
Artritis primaria	30.737	77,4
Clase de SSA		
1	10.402	26,2
2	21.003	52,9
3	6.965	17,5
4	113	0,3
Ausentes	1.201	3,0

1= persona sana; 2= enfermedad sistémica leve; 3= enfermedad sistémica grave; 4= enfermedad sistémica grave que implica una amenaza constante para la vida o persona moribunda.

personas que se someten a ATC fue de 68.5 años, el 80,4% de la población de estudio estuvo por encima de los 60 años y el 66,4% fue femenino. El principal motivo para someterse a la cirugía fue la osteoartritis primaria (77,4%) y el 79,1% de la población de estudio se clasificó como perteneciente a la clase ASA 1 o 2 en el preoperatorio.

3.2. Uso de analgésicos y drogas psicotrópicas relacionado con la artroplastia total de cadera

Al menos un tipo de droga analgésica fue requerido por el 49,3% de la población de estudio durante el año previo a la ATC: el 37,9% recibió AINEs, el 16,3% opioides y el 12,4% analgésicos no opioides. (Tabla 2). En el mismo período, el 23,1% requirió algún psicotrópico, el 14,3% hipnóticos (1,8% benzodiazepinas, 12,5% hipnóticos Z y un 0,2% melatonina, datos no mostrados), el 7,8% requirió antidepresivos y el 7,6%, ansiolíticos, respectivamente. Los patrones de utilización de fármacos para todos los subgrupos de medicación durante los 4 trimestres previos y los 4 trimestres posteriores a la ATC están ilustrados en la Figura 1 para las tasas de usuario y en la Figura 2 para las DDDs.

3.2.1. Tendencias de utilización de drogas preoperatorias. Las tasas de usuarios y los volúmenes de fármacos analgésicos dispensados se incre-

mentaron desde el trimestre 1 al 4 en el preoperatorio (Figuras. 1 y 2). El incremento fue más pronunciado para las tasas de usuarios y el volumen de fármacos de los opioides (de 16,3% a 27,8%, $p < 0.001$ y de 6,3 a 11.4 DDD, $p < 0.001$) y analgésicos no opioides (de 12,4% a 21,0%, $p < 0.001$ y de 4,6 a 9,4 DDD, $p < 0.001$). Los tamaños del efecto fueron de pequeño a mediano (opioides: $d = 0.35$ para tasas de usuarios y $d = 0,22$ para DDD; no opioides: $d = 0,29$ para tasas de usuarios y $d = 0,21$ para DDD, Tablas 2 y 3). Para AINEs, un aumento del trimestre 1 al 4 (37,9% vs 39,4% y 32,9 vs 35,3 DDD) el cambio también fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

Con respecto al uso de psicotrópicos, los hipnóticos y ansiolíticos aumentaron en las tasas de usuarios y en el volumen de fármaco durante en el período preoperatorio (hipnóticos: de 14,3% a 16,8%, $p < 0,001$ y de 11,8 a 14,3 DDD, $p < 0,001$; ansiolíticos: de 7,6% a 8,6% $p < 0,001$ y de 3,7 a 4.2 DDD, $p < 0,001$) mientras los antidepresivos aumentaron significativamente solo en el volumen de fármaco (de 8,9 a 9,8 DDD, $p < 0,001$, Tablas 2 y 3). Para los cambios en las tasas de usuarios de psicotrópicos y el volumen de fármaco, los tamaños del efecto fueron pequeños ($d = 0,11-0,02$).

3.2.2. Cambios postoperatorios inmediatos (T4 vs T5). Se detectaron cambios significativos en el uso de medicación desde el trimestre 4 al 5 (Tablas 2 y 3). El uso de analgésicos (tanto las tasas de usuarios como el volumen de fármaco) aumentó el trimestre posterior a la cirugía en relación a los opioides (27,8% vs 65,4%, $p < 0,001$ y 11,4 vs 15,1 DDD, $p < 0.001$) y analgésicos no opioides (21,0% vs 60,5%, $p < 0,001$ y 9,4 vs 17.,8 DDD, $p < 0,001$). Los tamaños del efecto fueron grandes tanto para las tasas de usuarios de opioides ($d = 0,8$) como para no opioides ($d = 0,85$). Para los AINEs, las tasas de usuario (de 39.4% a 23,0%) y volúmenes de fármaco (de 35,3 a 13,9 DDD) disminuyeron significativamente, con un tamaño del efecto de 0,40 para las tasas de usuarios y 0,37 para el volumen de fármaco. Las tasas de usuarios de hipnóticos aumentó de 16,8% a 25,0%, pero el cambio correspondiente en el volumen de fármaco fue pequeño, de 14,3 a 15,4 DDDs, sin embargo, fue estadísticamente significativo ($P < 0,001$). Los tamaños del efecto fueron pequeños ($d = 0,27$ para tasas de usuarios y 0,03 para volumen de fármaco). A la inversa, se encontró un descenso para los antidepresivos (tasas de usuarios: de 8,0% a 7,2%, $p < 0,001$ y volumen de fármaco: 9,8-7.,9 DDD, $p < 0,001$) y para ansiolíticos (volumen de fármaco: 4,2 vs 3,6 DDD, $p < 0,001$).

Tabla 2. Número y porcentaje de pacientes que han requerido al menos una prescripción y cantidad de medicación dispensada (medidas en DDDs) en los cuatro trimestres del preoperatorio (T1 a T4) y en los cuatro trimestres del postoperatorio (T5 a T8)

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Tasas de usuarios y porcentaje (95% de IC)								
Analgésicos								
Todos	49,3 (48,8-49,8)	53,7 (53,2-54,2)	59,8 (59,3-60,3)	58,5 (58,0-59,0)	86,7 (86,4-87,1)	35,1 (34,6-35,6)	34,4 (34,0-34,9)	32,8 (32,3-33,24)
Opioides	16,3 (15,9-16,6)	18,8 (18,4-19,2)	23,8 (23,4-24,2)	27,8 (27,3-28,2)	65,4 (64,9-65,8)	14,7 (14,4-15,0)	14,4 (14,2-14,8)	14,1 (13,7-14,4)
AINES	37,9 (37,4-38,4)	40,6 (40,1-41,1)	44,2 (43,7-44,7)	39,4 (38,9-39,9)	23,0 (22,5-23,4)	19,3 (19,0-19,7)	19,3 (18,9-19,6)	18,0 (17,6-18,4)
Analgésicos no opioides	12,4 (12,1-12,8)	14,8 (14,5-15,2)	19,4 (19,0-19,7)	21,0 (20,6-21,4)	60,5 (60,1-61,0)	14,4 (14,1-14,8)	13,7 (13,4-14,1)	13,1 (12,8-13,5)
Psicotrópicos								
Todos	23,1 (22,7-23,8)	23,4 (22,9-23,8)	24,3 (23,9-24,7)	25,8 (25,3-26,2)	32,5 (32,1-33,0)	24,3 (23,8-24,7)	24,4 (24,0-24,8)	24,6 (24,2-25,0)
Hipnóticos	14,3 (14,0-14,7)	14,7 (14,3-15,0)	15,5 (15,2-15,9)	16,8 (16,4-17,1)	25,0 (24,6-25,5)	16,1 (15,7-16,5)	15,8 (15,5-16,2)	16,0 (15,6-16,3)
Antidepresivos	7,8 (7,5-8,1)	7,7 (7,4-7,9)	7,9 (7,7-8,2)	8,0 (7,6-8,3)	7,2 (6,9-7,4)	7,8 (7,5-8,2)	8,1 (7,8-8,3)	8,2 (8,0-8,5)
Ansiolíticos	7,6 (7,4-7,9)	7,7 (7,4-7,9)	7,9 (7,6-8,2)	8,6 (8,3-8,8)	8,5 (8,2-8,7)	7,7 (7,5-8,0)	7,8 (7,5-8,1)	7,9 (7,7-8,2)
Volumen del fármaco (DDDd), media (SD)								
Analgésicos								
Todos	43,8 (69,1)	48,4 (72,6)	56,7 (77,2)	56,0 (78,3)	46,8 (56,4)	26,5 (56,9)	25,9 (55,3)	24,9 (55,6)
Opioides	6,3 (26,5)	7,1 (28,0)	9,0 (30,1)	1,4 (33,7)	15,1 (29,6)	6,0 (27,1)	5,7 (25,3)	5,8 (27,4)
AINES	32,9 (57,5)	35,6 (59,4)	3	35,3 (59,2)	3,9 (36,8)	14,6 (39,8)	14,5 (39,3)	13,6 (38,3)
Analgésicos no opioides	4,6 (15,7)	5,8 (17,8)	8,0 (21,0)	9,4 (23,4)	17,8 (23,1)	5,9 (18,8)	5,7 (18,5)	5,6 (18,3)
Psicotrópicos								
Todos	24,4 (68,7)	24,8 (70,9)	25,9 (71,0)	28,3 (75,8)	26,9 (67,0)	26,0 (70,4)	26,4 (71,2)	27,0 (75,3)
Hipnóticos	11,8 (38,6)	12,1 (39,2)	12,8 (40,0)	14,3 (42,8)	15,4 (39,5)	13,3 (39,3)	13,3 (39,5)	13,6 (42,6)
Antidepresivos	8,9 (40,3)	9,0 (41,5)	9,2 (41,7)	9,8 (43,7)	7,9 (37,0)	9,0 (40,3)	9,5 (41,4)	9,6 (41,8)
AINES	3,7 (20,4)	3,7 (22,6)	3,8 (21,2)	4,2 (24,1)	3,6 (21,1)	3,8 (21,8)	3,7 (21,6)	3,8 (22,4)

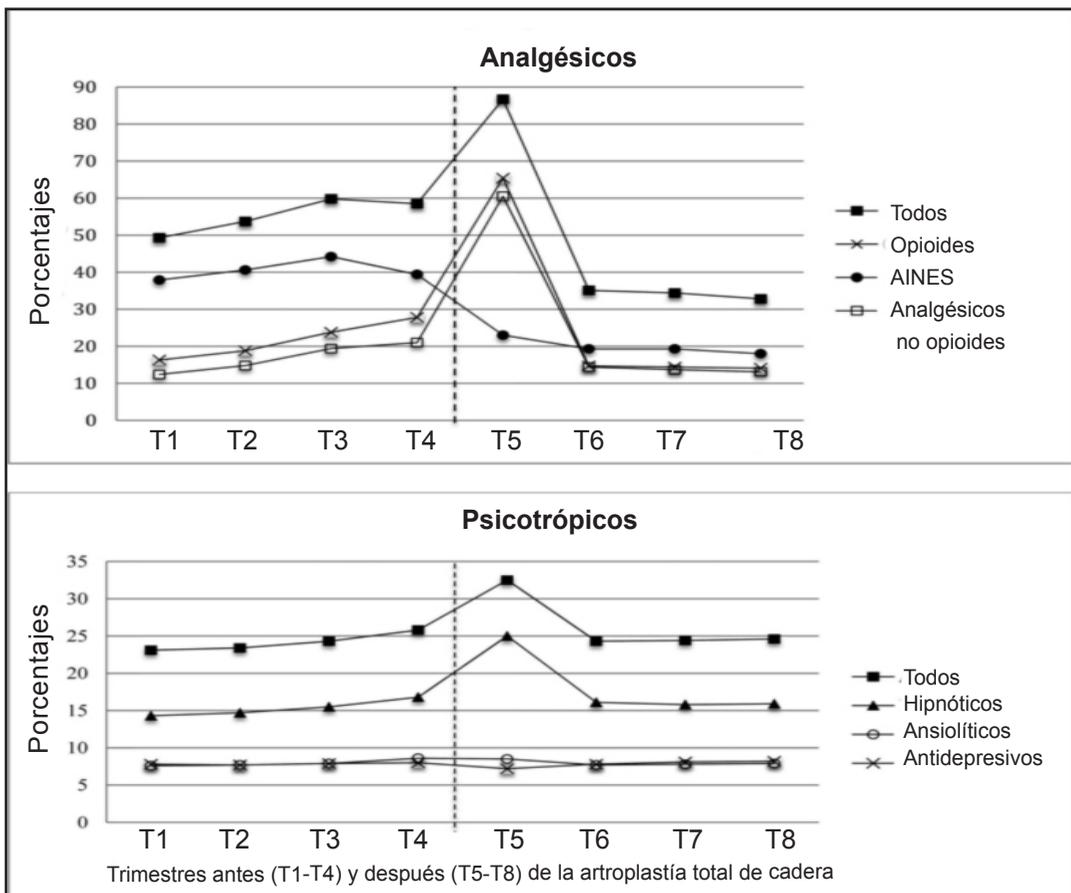


Figura 1. Patrones de prescripción para tasas de usuarios de prescripciones dispensadas.

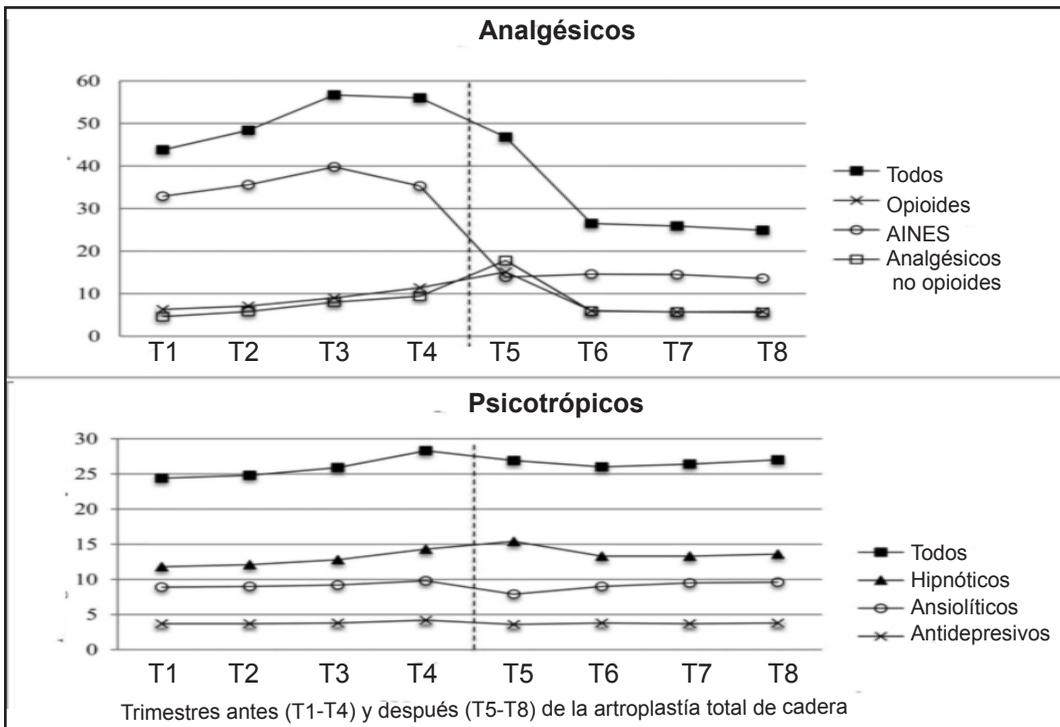


Figura 2. Patrones de prescripción para volumen de fármacos.

Tabla 3. Cambios en el uso de medicamentos medido en las tasas de usuarios (prevalencia) y volumen de fármacos (DDDs) en el preoperatorio (t1 vs T4), inmediatamente después de la cirugía (T4 vs T5) y desde el preoperatorio al seguimiento (T4 vs T8) en una población sometida a remplazo total de cadera

	Tendencia preoperatoria T1 vs T4		Cambio postoperatorio inmediato T4 vs T5		Cambios desde el preoperatorio al seguimiento T4 vs T8				
	χ^2	<i>d</i>	χ^2	<i>d</i>	χ^2	<i>d</i>			
Tasas de usuarios									
Analgésicos									
Todos	1016.2*	0.2	7756.0*	0.7	6722.3*	0.6			
Opioides	2309.5*	0.4	10,881.5*	0.8	3199.8*	0.4			
AINEs	27.5*	0.0	3103.1*	0.4	5396.7*	0.5			
No opioides	1580.7*	0.3	12,088.0*	0.9	1250.4*	0.3			
Psicotropicos									
Todos	208.1*	0.1	889.8*	0.2	39.9*	0.0			
Hipnóticos	228.9*	0.1	1464.6*	0.3	24.2*	0.0			
Antidepresivos	4.7		60.7*	0.1		3.5			
Ansiofíticos	61.7*	0.1	0.6		27.5*	0.0			
	<i>t</i>	<i>d</i>	95% CI	<i>t</i>	<i>d</i>	95% CI	<i>t</i>	<i>d</i>	95% CI
Volumen de fármacos									
Analgésicos									
Todos	-32.4*	0.2	-13.0 to -11.5	24.8*	0.1	8.5 to 10.0	85.3*	0.4	30.4 to 31.9
Opioides	-43.6*	0.2	-5.4 to -4.9	-28.0*	0.1	-4.0 to -3.5	41.9*	0.2	5.3 to 5.8
AINEs	-7.5*	0.0	-3.0 to -1.8	72.7*	0.4	-0.9 to -2.0	74.4*	0.4	21.2 to 22.3
No opioides	-42.5*	0.2	-4.9 to -4.5	-61.2*	0.3	-8.8 to -8.2	32.0*	0.2	3.6 to 4.0
Psicotrópicos Any	15.3*	0.1	-4.4 to -3.4	5.0*	0.0	0.8 to 1.9	4.6*	0.0	0.7 to 1.8
Hipnóticos	-16.0*	0.1	-2.8 to 22.2	-6.3*	0.0	-1.4 to -0.8	4.1*	0.0	0.4 to 1.0
Antidepresivos	24.8*	0.0	-1.2 to -0.5	10.2*	0.1	1.5 to 2.2	1.0		-0.2 to 0.5
Ansiofíticos	27.1*	0.0	-0.7 to -0.4	8.7*	0.0	0.5 to 0.8	5.0*	0.0	0.3 to 0.6

3.2.3. Cambios desde el preoperatorio al seguimiento (T4 vs T8). La ATC estuvo asociada con reducciones en el uso de medicamentos en el largo plazo, como se muestra en la Tabla 3. El uso de analgésicos disminuyó desde el trimestre 4 al 8, con tasas de usuarios a la mitad para los opioides (de 27,8% a 14,1%, $p < 0,001$, $d = 0,41$) y AINEs (de 39,4% a 18,0%, $p < 0,001$, $d = 0,54$). Las tasas de usuarios de analgésicos no opioides disminuyeron (de 21,0% a 13,1%, $p < 0,001$, $d = 0,25$) en el mismo período. Además, los volúmenes de fármacos se redujeron,

especialmente para AINES, mostrando un 35,5 de DDD en el trimestre 4 a 13,6 de DDD en el trimestre 8 ($p < 0,001$, $d = 0,37$). Las tasas de usuarios y los volúmenes de drogas para hipnóticos dispensados y ansiofíticos disminuyeron significativamente del trimestre 4 al 8, (hipnóticos: 16,8% vs 16%, $p < 0,001$ y 14,3 vs 13,3 DDD, $p < 0,001$; ansiofíticos: 8,6% vs 7,8%, $p < 0,001$ y 4,2 vs 3,7 DDD, $p < 0,001$) pero con tamaños del efecto muy pequeños. No se encontraron cambios significativos para los antidepresivos (Tabla 3, Figs. 1 y 2).

4. DISCUSIÓN

Los patrones de prescripción dentro de la ventana de exposición de dos años en una población completa de pacientes con ATC mostraron un incremento en el uso de analgésicos (opioides y no opioides) e hipnóticos durante el año previo a la cirugía, con un pico en la fase de recuperación postoperatoria y un descenso después de la ATC a largo plazo, siguiendo así los mismos patrones que el dolor descrito en la literatura de ATC.^{37,44,53}

Todos los subgrupos de medicación aumentaron en las tasas de usuarios y volumen de fármaco a lo largo del año previo a la cirugía. Se reportó un incremento en el dolor el año anterior a la ATC,^{2,45} y nuestros resultados apoyan un estudio previo que muestra un uso incrementado de AINES y opioides el año previo a la ATC y a la artroplastia total de rodilla.¹⁰ El uso de AINEs aumentó solo hasta el tercer trimestre, y luego disminuyó. Los AINEs tienen varios efectos adversos, especialmente en el anciano,^{41,56} y se podría alentar a los pacientes a reducir el uso de AINEs antes de la cirugía. En consecuencia, los aumentos observados en el uso de opiáceos y no opiáceos durante el último trimestre previo a la cirugía podrían deberse a que los pacientes cambiaron de subgrupo de analgésicos. Sin embargo, concluimos que la hipótesis 1 fue confirmada.

Los pacientes sometidos a ATC duplicaron su uso de analgésicos opioides y no opioides, durante los tres primeros meses del postoperatorio (T5) en relación a T4, correspondiéndose con patrones de dolor clínico previamente reportados.³³ Cabe señalar que en muchos pacientes, el dolor postoperatorio disminuyó antes que en los 3 meses posteriores a la cirugía,^{19,33} y se justifican más estudios que investiguen con más precisión cuándo ocurre la correspondiente disminución en los analgésicos. Curiosamente, el uso de hipnóticos sigue el mismo patrón de prescripción que los analgésicos, apoyando la relación entre dolor y sueño. Aunque los analgésicos podrían ser prescritos de manera preventiva al alta hospitalaria, independientemente de los niveles de dolor de ese momento, normalmente los pacientes tienen que preguntarle específicamente a su médico general por prescripciones nuevas o repetidas de hipnóticos. Por lo tanto, nuestro hallazgo puede reflejar un aumento real en los problemas de sueño en la fase de recuperación luego de la cirugía. Curiosamente, los trastornos del sueño llevan a la hiperalgesia y a una alteración de la modulación endógena del dolor.^{27,59} Además, se ha observado que las interrupciones del sueño en el postoperatorio median parcialmente la relación entre el dolor un mes posterior a la cirugía y las limitaciones funcionales 3 meses después de la cirugía,¹⁷ lo que subraya la importancia de un sueño adecuado durante la

recuperación postquirúrgica. En ese sentido, el aumento a corto plazo del uso de hipnóticos puede ser positivo, especialmente si las intervenciones no farmacológicas del sueño no están disponibles. El sueño mejorado tiene efectos en el dolor crónico tanto a corto como a largo plazo⁶⁰ y puede ser secundario a un ciclo positivo de dolor reducido y sueño mejorado después de la ATC.

Se ha observado que los narcóticos alteran la arquitectura del sueño y que la necesidad aumentada para hipnóticos en el postquirúrgico observada en este estudio podría deberse a efectos adversos del uso de narcóticos.⁵⁵ La ocurrencia de tales disturbios del sueño inducidos por los narcóticos debe ser tenida en cuenta para optimizar la elección de la medicación analgésica y sedante en el tratamiento de los pacientes con ATC. Independientemente de ello, nuestros resultados ponen énfasis en el riesgo incrementado de efectos adversos de la medicación que ocurren con el uso de opioides e hipnóticos, que aumenta en la fase de recuperación.

En contradicción con nuestras expectativas, las tasas de usuarios y los volúmenes de fármaco de antidepresivos y los volúmenes de ansiolíticos disminuyeron significativamente de T4 a T5. Esto podría reflejar que la ansiedad y la depresión correspondiente relacionada con un procedimiento quirúrgico importante próximo disminuyeron rápidamente después de la cirugía.¹⁴ Sin embargo, cabe señalar que hubo un aumento en el uso de estos fármacos después de T5, lo cual podría sugerir que el efecto ansiolítico y antidepresivo de la ATC no es de larga duración. Se concluye que la hipótesis 2 fue apoyada en relación a los analgésicos e hipnóticos, aunque no para los antidepresivos y ansiolíticos.

Al comparar los niveles preoperatorios (T4) con los niveles postoperatorios a largo plazo (T8), la ATC estuvo asociada con un uso menor de analgésicos, hipnóticos y ansiolíticos, pero no de antidepresivos. El efecto de la ATC ha sido ampliamente estudiado, con hallazgos consistentes de dolor reducido después de la cirugía,^{33,39,52} y nuestros resultados extienden el efecto al uso de analgésicos. Los AINEs mostraron la reducción más profunda, de acuerdo con un informe anterior.¹³ Se observó que los AINEs son superiores a los analgésicos no opioides, como el paracetamol (acetaminofen), cuando se usan para aliviar el dolor causado por la inflamación. Sin embargo, los AINEs no son recomendados para pacientes mayores y para uso a largo plazo en general, debido a los riesgos aumentados de hemorragia gastrointestinal, falla renal e insuficiencia cardíaca congestiva.^{41,56} Los opioides pueden ser una opción apropiada para pacientes con osteoartritis que no responden a la terapia con acetaminofén y para quienes tienen contraindicación para el uso de AINEs.^{8,20,42} Sin embargo, los opioides también tienen potenciales efectos adversos, tales como

deterioro cognitivo y caídas, y riesgo de tolerancia, dependencia y sobredosis.^{6,8,23} A la luz de esto, este estudio extiende el efecto positivo de la ATC para incluir el uso reducido en todos los subgrupos de analgésicos.

El dolor nocturno es una indicación principal para ATC,⁴⁴ y se han observado mejorías en el sueño luego de la cirugía.^{12,26,61} En consecuencia, esperábamos que las tasas de usuarios y los volúmenes de fármacos de hipnóticos se redujeran después de la cirugía, y para nuestro conocimiento, este estudio es la primera documentación de este resultado. Nuestros hallazgos apoyan y prolongan décadas de investigación estableciendo la relación bidireccional entre el dolor y el sueño.⁴⁸ La reducción en los hipnóticos puede indicar que muchos pacientes experimentan mejoría del sueño después de la cirugía, lo cual puede ser un beneficio subestimado de la ATC que contribuye a disminuir los niveles de dolor y a mejorar la calidad de vida.^{18,24,54} Cabe señalar que aunque el tratamiento farmacológico es eficaz para problemas del sueño en el corto plazo, las guías basadas en investigación no recomiendan el uso de hipnóticos a largo plazo debido a los riesgos de dependencia y tolerancia.¹ A pesar de esto, los hipnóticos son frecuentemente prescritos a largo plazo, especialmente en ancianos.⁴⁰ Se ha observado que el sueño en usuarios crónicos de hipnóticos no ha sido mejor que en insomniacos libres de drogas,⁵⁸ sugiriendo además que el riesgo de efectos adversos asociados con el uso crónico de hipnóticos supera los beneficios en pacientes mayores.

Los síntomas de depresión y ansiedad son prevalentes entre las personas con condiciones asociadas a dolor crónico tales como osteoartritis,^{7,9} por lo tanto, a los pacientes con dolor crónico suelen prescribirse tanto analgésicos como psicotrópicos.^{28,46} Se ha demostrado que la ATC mejora los síntomas de ansiedad y depresión después de la cirugía,²² sin embargo este estudio solo encontró reducciones correspondientes en el uso de ansiolíticos. El hecho de que no se observó ningún efecto a largo plazo de la ATC con respecto al uso de antidepresivos podría sugerir que el dolor y la depresión están disociados en estos pacientes. Otra explicación para la falta de asociación entre la ATC y el uso de antidepresivos es que factores no evaluados en este estudio influyen sobre el nivel de depresión. Sin embargo, la mayoría de los estudios previos apoyan una relación causal entre dolor y depresión.²⁹ Un tercio de los pacientes en nuestro estudio continúa usando alguna forma de analgésico prescrito después de un año, lo cual podría indicar dolor persistente, condiciones dolorosas comórbidas o dolor articular comórbido.^{36,62} Se ha observado que estos pacientes reportan más síntomas depresivos que aquellos que no requerían.^{32,36} Se necesitan estudios clínicos y estudios sobre los

datos de prescripción para aclarar la relación entre dolor, depresión y uso de medicación. Se concluye que la hipótesis 3 fue apoyada con respecto a analgésicos, hipnóticos y ansiolíticos, pero no para antidepresivos.

La conexión entre una población completa de pacientes que se someten a una ATC y una base de datos de prescripción nacional constituye un activo principal y único de este estudio que garantiza una elevada validez ecológica. Además, la gran muestra de participantes debe considerarse una fortaleza importante del estudio, ya que proporcionó un alto poder estadístico al análisis.

Sin embargo, nuestros resultados deben considerarse a la luz de algunas limitaciones. En primer lugar, los medicamentos reembolsados podrían no ser usados por los receptores correspondientes o podrían ser usados para otras indicaciones. Por lo tanto, las inferencias deben ser hechas con cautela con respecto al dolor, al sueño y a los síntomas mentales. En segundo lugar, la información se limita a los medicamentos prescritos dispensados por las farmacias minoristas; por lo tanto, no hay información sobre la compra de productos de venta libre. Los AINEs y los analgésicos no opioides de dosis baja se usan de forma indeterminada para tratar la osteoartritis, además de los medicamentos recetados,²¹ por lo que podemos haber subestimado el alcance real de la farmacoterapia en este estudio. Además, en estudios como este con un número muy grande de participantes, la significancia estadística debe separarse de la relevancia clínica. Añadimos específicamente estimaciones del tamaño del efecto para superar esta limitación. Otro factor de confusión son las diferencias individuales en cuanto a iniciativas y actitudes del tratamiento de los médicos con respecto a la prescripción de fármacos.⁵⁷ Algunos médicos pueden motivar a los pacientes a obtener sus píldoras de forma rutinaria, incluso si el paciente no las desea, mientras que otros pueden adherirse a una práctica de prescripción mucho más restrictiva. Sin embargo, a la luz del uso inapropiado de medicamentos a nivel de grupo, la reducción en el uso de medicamentos puede ser muy valiosa a nivel individual.

En conclusión, se ha observado que la ATC está asociada con una reducción en el uso de analgésicos, hipnóticos y ansiolíticos y extiende los efectos positivos de esta cirugía para incluir el uso de medicamentos. Además, el aumento en el uso de medicación en el preoperatorio sugiere un incremento en la sintomatología en el período de espera. Por último, los analgésicos e hipnóticos mostraron un marcado incremento en la fase postoperatoria. Esto requiere especial atención por parte de los prescriptores debido a que se podría suponer razonablemente que los efectos adversos (como las caídas) pueden aumentar durante esta fase.

Declaración de conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

Medios complementarios

El contenido de video asociado a este artículo puede encontrarse online como Contenido Digital Complementario en <http://links.lww.com/PAIN/A233>.

REFERENCIAS

1. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults, June 13–15, 2005. *Sleep* 2005;28:1049–57.
2. Ackerman IN, Bennell KL, Osborne RH. Decline in Health-Related Quality of Life reported by more than half of those waiting for joint replacement surgery: a prospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord* 2011;12:108.
3. American Society of Anesthesiologists. ASA physical status classification system. Book ASA Physical Status Classification System, Vol. 2013. City, 2013.
4. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 1994;48:25–40.
5. Askildsen JE, Holmas TH, Kaarboe O. Monitoring prioritisation in the public health-care sector by use of medical guidelines. The case of Norway. *Health Econ* 2011;20:958–70.
6. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:957–65.
7. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity—A literature review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433–45.
8. Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *PAIN* 2007;129:235–55.
9. Benjamin S, Morris S, McBeth J, Macfarlane GJ, Silman AJ. The association between chronic widespread pain and mental disorder: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2000;43:561–7.
10. Berger A, Bozic K, Stacey B, Edelsberg J, Sadosky A, Oster G. Patterns of pharmacotherapy and health care utilization and costs prior to total hip or total knee replacement in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:2268–75.
11. Blagestad T, Pallesen S, Lunde LH, Sivertsen B, Nordhus IH, Gronli J. Sleep in older chronic pain patients: a comparative polysomnographic study. *Clin J Pain* 2012;28:277–83.
12. Bogoch ER, Olschewski E, Zangger P, Henke ML, Smythe HA. Increased tender point counts before and after total hip arthroplasty are associated with poorer outcomes but are not individually predictive. *J Arthroplasty* 2010;25:945–50.
13. Bolland BJ, Culliford DJ, Maskell J, Latham JM, Dunlop DG, Arden NK. The effect of hip and knee arthroplasty on oral anti-inflammatory use and the relationship to body mass index: results from the UK general practice research database. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19: 29–36.
14. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Bandeira D, Ferreira MB. Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:298–307.
15. Chiu Y, Silman A, Macfarlane G, Ray D, Gupta A, Dickens C, Morriss R, McBeth J. Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold. Results of a population based study. *PAIN* 2005;115:316–21.
16. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
17. Creameans-Smith JK, Millington K, Sledjeski E, Greene K, Delahanty DL. Sleep disruptions mediate the relationship between early postoperative pain and later functioning following total knee replacement surgery. *J Behav Med* 2006;29:215–22.
18. Davies KA, Macfarlane GJ, Nicholl BI, Dickens C, Morriss R, Ray D, McBeth J. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: results from the EPiFUND study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1809–13.
19. Davis AM, Perruccio AV, Ibrahim S, Hogg-Johnson S, Wong R, Streiner DL, Beaton DE, Cote P, Gignac MA, Flannery J, Schemitsch E, Mahomed NN, Badley EM. The trajectory of recovery and the inter-relationships of symptoms, activity and participation in the first year following total hip and knee replacement. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1413–21.
20. de Leon-Casasola OA. Opioids for chronic pain: new evidence, new strategies, safe prescribing. *Am J Med* 2013;126:S3–11.
21. Driban JB, Boehret SA, Balasubramanian E, Cattano NM, Glutting J, Sitler MR. Medication and supplement use for managing joint symptoms among patients with knee and hip osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disord* 2012;13.
22. Duivenvoorden T, Vissers MM, Verhaar JA, Busschbach JJ, Gosens T, Bloem RM, Bierma-Zeinstra SM, Reijnen M. Anxiety and depressive symptoms before and after total hip and knee arthroplasty: a prospective multicentre study. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1834–40.
23. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, Weisner CM, Silverberg MJ, Campbell CI, Psaty BM, Von Korff M. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:85–92.
24. Edwards RR, Almeida DM, Klick B, Haythornthwaite JA, Smith MT. Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *PAIN* 2008;137:202–7.
25. Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, Engesaeter LB, Vollset SE, Kindseth O. Registration completeness in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2006;77:49–56.
26. Fielden JM, Gander PH, Horne JG, Lewer BM, Green RM, Devane PA. An assessment of sleep disturbance in patients before and after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003;18:371–6.
27. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain* 2013;14:1539–52.
28. Fishbain DA. Polypharmacy treatment approaches to the psychiatric and somatic comorbidities found in patients with chronic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:S56–63.
29. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J. Does pain interfere with antidepressant depression treatment response and remission in patients with depression and pain? An evidence-based structured review. *Pain Med* 2014;15:1522–39.
30. Furu K. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database. *Nor J Epidemiol* 2008;18:129–36.
31. Gandhi R, Davey JR, Mahomed NN. Predicting patient dissatisfaction following joint replacement surgery. *J Rheumatol* 2008;35:2415–18.
32. Gureje O, Von Korff M, Kola L, Demyttenaere K, He Y, Posada-Villa J, Lepine JP, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Iwata N, Karam A, Guimaraes Borges GL, de Graaf R, Browne MO, Stein DJ, Haro JM, Bromet EJ, Kessler RC, Alonso J. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *PAIN* 2008;135:82–91.
33. Hamel MB, Toth M, Legedza A, Rosen MP. Joint replacement surgery in elderly patients with severe osteoarthritis of the hip or knee: decision making, postoperative recovery, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2008;168:1430–40.
34. He Y, Zhang M, Lin EH, Bruffaerts R, Posada-Villa J, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Uda H, Mneimneh Z, Benjet C, de Graaf R, Scott KM, Gureje O, Seedat S, Haro JM, Bromet EJ, Alonso J, von Korff M, Kessler R. Mental disorders among persons with arthritis: results from the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2008;38:1639–50.
35. Health NIO. Norwegian prescription database. Book Norwegian prescription database. City, 2013.
36. Hoogeboom TJ, den Broeder AA, Swierstra BA, de Bie RA, van den Ende CH. Joint-pain comorbidity, health status, and

- medication use in hip and knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:54–8.
37. Hoogeboom TJ, van den Ende CH, van der Sluis G, Elings J, Dronkers JJ, Aiken AB, van Meeteren NL. The impact of waiting for total joint replacement on pain and functional status: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1420–7.
 38. Hossain M, Parfitt DJ, Beard DJ, Darrach C, Nolan J, Murray DW, Andrew G. Does pre-operative psychological distress affect patient satisfaction after primary total hip arthroplasty? *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:122.
 39. Jones CA, Voaklander DC, Johnston DW, Suarez-Almazor ME. The effect of age on pain, function, and quality of life after total hip and knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 2001;161:454–60.
 40. Kjosavik SR, Ruths S, Hunnskaar S. Use of addictive anxiolytics and hypnotics in a national cohort of incident users in Norway. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:311–19.
 41. Lanasa A, Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Drug Aging* 2007;24:121–31.
 42. McCracken L, Hoskins J, Eccleston C. Concerns about medication and medication use in chronic pain. *J Pain* 2006;10:726–34.
 43. McHugh GA, Campbell M, Luker KA. GP referral of patients with osteoarthritis for consideration of total joint replacement: a longitudinal study. *Br J Gen Pract* 2011;61:e459–468.
 44. McHugh GA, Luker KA, Campbell M, Kay PR, Silman AJ. A longitudinal study exploring pain control, treatment and service provision for individuals with end-stage lower limb osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:631–7.
 45. McHugh GA, Luker KA, Campbell M, Kay PR, Silman AJ. Pain, physical functioning and quality of life of individuals awaiting total joint replacement: a longitudinal study. *J Eval Clin Pract* 2008;14: 19–26.
 46. Mellbye A, Svendsen K, Borchgrevink PC, Skurtveit S, Fredheim OMS. Concomitant medication among persistent opioid users with chronic non malignant pain. *Acta Anaesthesiologica Scand* 2012;56: 1267–76.
 47. Methology WCCfDS. ATC classification index with DDDs, Vol. 2014. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2012.
 48. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001;5:385–96.
 49. Monstad K, Engesaeter LB, Espehaug B. Waiting time and socioeconomic status—an individual-level analysis. *Health Econ* 2014; 23:446–61.
 50. Morris SB, DeShon RP. Combining effect size estimates in meta-analysis with repeated measures and independent-groups designs. *Psychol Methods* 2002;7:105–25.
 51. Murphy SL, Lyden AK, Phillips K, Clauw DJ, Williams DA. Subgroups of older adults with osteoarthritis based upon differing comorbid symptom presentations and potential underlying pain mechanisms. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R135.
 52. Nilsson AK, Isaksson F. Patient relevant outcome 7 years after total hip replacement for OA—a prospective study. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:47.
 53. Nilsson AK, Lohmander LS. Age and waiting time as predictors of outcome after total hip replacement for osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1261–7.
 54. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 2001;10:35–42.
 55. Onen SH, Onen F, Courpron P, Dubray C. How pain and analgesics disturb sleep. *Clin J Pain* 2005;21:422–31.
 56. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160:777–84.
 57. Sivertsen B, Nordhus IH, Bjorvatn B, Pallesen S. Sleep problems in general practice: a national survey of assessment and treatment routines of general practitioners in Norway. *J Sleep Res* 2010;19:36–41.
 58. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B. Sleep and sleep disorders in chronic users of zopiclone and drug-free insomniacs. *J Clin Sleep Med* 2009;5:349–54.
 59. Smith MT, Quartana PJ, Okonkwo RM, Nasir A. Mechanisms by which sleep disturbance contributes to osteoarthritis pain: a conceptual model. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:447–54.
 60. Vitiello MV, McCurry SM, Shortreed SM, Baker LD, Rybarczyk BD, Keefe FJ, Von Korff M. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. *PAIN* 2014;155:1547–54.
 61. Wiklund I, Romanus B. A comparison of quality of life before and after arthroplasty in patients who had arthrosis of the hip joint. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:765–9.
 62. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *PAIN* 2011;152:566–72.