

# Morfina intraarticular tras artroscopia de rodilla. Estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego

J. Vicent-Vera, J.M. Palomo y J.L. Díaz-Almódovar

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital General de Castellón. Castellón. España.

**Introducción.** La artroscopia de rodilla es una intervención frecuente en cirugía ortopédica, y últimamente se realiza sin ingreso, debiéndose proporcionar una analgesia eficaz y segura.

**Objetivo.** Valorar el efecto analgésico de la morfina intraarticular tras artroscopia de rodilla, así como si este efecto es dosis dependiente o está influenciado por el índice de masa corporal del paciente o por la duración de la intervención.

**Material y método.** Se han incluido 45 pacientes intervenidos por artroscopia de rodilla en un hospital general. Se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos (suero fisiológico, 1 mg de cloruro mórfico, 4 mg de cloruro mórfico). Para el control del dolor se empleó la escala visual analógica (EVA) y la demanda de analgesia de rescate (metamizol 2 g intravenosos). También se recogió la hora a la que se presentaron efectos secundarios que podrían deberse al cloruro mórfico.

**Resultados.** Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con cloruro mórfico respecto al grupo control en las puntuaciones de la EVA a las 24 horas. No se apreciaron diferencias significativas en el resto de las mediciones de la EVA ni en la demanda de analgesia de rescate. No observamos efecto dosis dependiente. No aparecieron efectos secundarios que puedan asociarse al cloruro mórfico intraarticular.

**Conclusiones.** El uso del cloruro mórfico como analgesia en pacientes sometidos a artroscopia de rodilla es un método eficaz y seguro. Hacen falta grupos de estudio más numerosos para encontrar otras diferencias estadísticas.

**Palabras clave:** rodilla, artroscopia, analgesia, dolor, intraarticular, morfina.

*Correspondencia:*

J. Vicent-Vera.

C/ Pedro Camañes Sorolla, 11.

12006 Castellón.

Correo electrónico: juanvicent@comcas.es

juanvicent@ozu.es

Recibido: diciembre de 2005.

Aceptado: junio de 2006.

## Intraarticular morphine after knee arthroscopy. A prospective, randomized and double-blind study

**Introduction.** Knee arthroscopy is a usual procedure in orthopedic surgery, which currently tends to be performed on an ambulatory basis. This underscores the need to provide the patient with efficient and safe analgesia.

**Purpose.** To assess the analgesic effect of intraarticular morphine after knee arthroscopy, as well as whether this effect is dose-dependent or whether, on the contrary, it is influenced by the patient's body mass index (BMI) or the duration of the procedure.

**Materials and methods.** The study analyzed 45 patients subjected to a knee arthroscopy at the Castelló General Hospital. They were randomly distributed across 3 groups (saline solution, 1 mg morphine chloride, 4 mg morphine chloride). For pain control, the visual analog scale (VAS) and the demand of rescue analgesia (metamizole 2 gr i.v.). In addition, a note was made of the time at which side effects occurred that could be attributed to the morphine chloride.

**Results.** Significant differences were found between the two morphine chloride groups and the control group regarding VAS scores at 24 hours. There were no significant differences in the remaining AVS measurements or in the demand of rescue analgesia. We did not observe a dose-dependent effect. There were no side effects that could be attributed to the intraarticular morphine chloride.

**Conclusions.** The use of morphine chloride as an analgesic for patients undergoing knee arthroscopy is an effective and safe method. Larger study groups are necessary to find other statistically significant differences.

**Key words:** knee, arthroscopy, analgesia, pain, intraarticular, morphine.

La artroscopia de rodilla es una de las intervenciones más frecuentes en cirugía ortopédica. Últimamente se está extendiendo la cirugía sin ingreso para este tipo de intervención, con lo cual se debe proporcionar una analgesia que sea segura y controle el dolor correctamente.

El uso de morfina post-artroscopia de rodilla ha aumentado en los últimos tiempos, sobre todo a raíz de estudios recientes que demuestran la migración, desde los ganglios raquídeos de las astas posteriores, de receptores opioides hacia las terminaciones sensitivas periféricas de la rodilla. De igual forma se produce el cúmulo local de células inmunitarias que contienen péptidos opioides endógenos. Ambas situaciones aparecen sobre todo en aquellas artroscopias que generan una reacción inflamatoria importante<sup>1-4</sup>. Estos receptores serían los encargados de mediar en el efecto analgésico local de la morfina, disminuyendo el efecto analgésico vía sistémica, con lo cual cabría esperar menos efectos secundarios<sup>5</sup>. Estos datos son recogidos en múltiples trabajos<sup>6-9</sup>, que concluyen que el efecto analgésico de la morfina intraarticular se inicia a las 4-6 horas tras la intervención y se prolonga por un tiempo que todavía no está definido claramente. Dos revisiones recientes defienden que la duración del efecto analgésico sería de 24-30 horas<sup>8-10</sup>. A pesar de ello, podemos encontrar estudios que concluyen que la morfina intraarticular no tiene efecto analgésico<sup>11-14</sup>.

En este estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego se analiza el efecto analgésico de la morfina intraarticular tras artroscopia de rodilla, así como si su efecto es dosis dependiente<sup>1,15</sup> y la seguridad de este fármaco. Otro de los objetivos de este estudio es averiguar si el dolor que presentan los pacientes tras la intervención está relacionado con la duración de la isquemia<sup>16</sup> en el miembro intervenido y el índice de masa corporal (IMC) del paciente.

## MATERIAL Y MÉTODO

En este estudio se incluyeron 45 pacientes sometidos a artroscopia de rodilla en un hospital general. Se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos de 15, empleando una lista de números aleatorizados prediseñada. Al grupo A o control, al finalizar la artroscopia, se le administró intraarticularmente 10 cc de suero fisiológico (placebo), al grupo B 1 mg de cloruro mórfico, y al grupo C 4 mg de cloruro mórfico en un volumen total de 10 cc de suero fisiológico. En todos los casos la administración del fármaco se realizó inmediatamente antes de la eliminación de la isquemia. Tanto la randomización del tratamiento a instaurar como la preparación de dicho tratamiento es realizada por el personal de enfermería de anestesia de quirófano, de tal manera que el paciente y el personal médico desconocían el tratamiento instaurado.

Para medir la intensidad del dolor se empleó la escala visual analógica (EVA) y la demanda de analgesia de rescate. Previamente, la EVA fue explicada y entendida por todos los pacientes. Se realizó una medición del dolor previo a la intervención, y cinco tras la intervención (a las 0, 2, 6, 12 y 24 horas). También se recogió la demanda de analgesia

de rescate (metamizol 2 g intravenosos) tanto en cantidad como a la hora en que tiene lugar la solicitud.

Se incluyeron pacientes sometidos a artroscopia de rodilla con finalidad diagnóstica o meniscectomía, con anestesia raquídea subaracnoidea con 12 ml de bupivacaína 0,5%, y que fueran ASA I o II. Entre los criterios de exclusión están la edad superior a 65 años, dolor crónico de rodilla (superior a 1 año), consumo crónico de corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o opioides, alérgicos a la morfina. Todos los pacientes fueron informados oralmente previamente a su inclusión en el estudio.

También se evaluó la aparición de efectos secundarios que pudieran deberse al cloruro mórfico (náuseas-vómitos, sedación excesiva, prurito, depresión respiratoria), así como la hora en que se presentaron.

Se realizó un estudio estadístico con el programa informático Epi Info® versión 3.3.2. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de ji cuadrado (sexo, lado, ASA previo a la intervención), y la prueba de Fisher en caso de ser necesaria. Las variables cuantitativas (edad, IMC, tiempo de isquemia y puntuaciones EVA) se compararon con las cualitativas (tipo de tratamiento, demanda de analgesia de rescate) mediante el ANOVA y la prueba de la «t» de Student. En los casos necesarios se aplicaron tests no paramétricos (Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney). La posible asociación entre variables cuantitativas se analizó mediante técnicas de regresión lineal. Se consideraron como significativos los resultados con una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los datos demográficos (edad, sexo e IMC), datos clínicos de los pacientes (ASA prequirúrgico) y el tiempo de isquemia durante la artroscopia de rodilla (tabla 1).

No se encontraron diferencias significativas en los valores de la EVA prequirúrgica entre los tres grupos (tabla 1).

**Tabla 1.** Datos prequirúrgicos

	Suero fisiológico	1 mg cloruro mórfico	4 mg cloruro mórfico	p
Edad	41,4667	44,2667	43,8667	0,7322 <sup>a</sup>
Sexo (H:M)	10:5	9:6	7:8	0,5285 <sup>b</sup>
IMC	28,8667	29,4667	27,3333	0,5040 <sup>a</sup>
ASA (I:II)	11:4	7:8	8:7	0,3060 <sup>b</sup>
Isquemia (min)	55,4000	55,2667	50,0000	0,6498 <sup>a</sup>
Lado (D:I)	8:7	8:7	7:8	0,9149 <sup>b</sup>
EVA previa	29,7333	26,9333	38,1333	0,2734 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>ANOVA; <sup>b</sup>ji cuadrado; H: hombre; M: mujer; IMC: índice de masa corporal; D: derecho; I: izquierdo; EVA: escala visual analógica.

**Tabla 2.** Comparación de las puntuaciones obtenidas en la EVA entre los tres grupos

	Suero fisiológico	1 mg cloruro mórfico	4 mg cloruro mórfico	p
EVA previa	29,7333	26,9333	38,1333	0,2734 <sup>a</sup>
EVA 0 h	3,2000	3,6667	3,6000	0,8935 <sup>a</sup>
EVA 2 h	7,4000	11,0667	7,8667	0,4389 <sup>a</sup>
EVA 6 h	18,0667	12,4667	11,3333	0,1376 <sup>a</sup>
EVA 12 h	21,4667	16,4000	18,6000	0,5783 <sup>a</sup>
EVA 24 h	23,2000	12,0667	10,5333	0,0001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>ANOVA; EVA: escala visual analógica.

No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en los resultados de la EVA postquirúrgica a las 0, 2, 6 y 12 horas (tabla 2). Aunque no son significativos, los valores obtenidos en el grupo control a las 6 y 12 horas posquirúrgicas son más elevados que los de los grupos con cloruro mórfico.

Por el contrario, si observamos los resultados de las 24 horas tras la intervención, se aprecian diferencias significativas en la puntuación de la EVA, con resultados más elevados en el grupo control respecto a los otros dos grupos conjuntamente ( $p = 0,0001$ , ANOVA) (fig. 1). De igual manera, también se encuentran diferencias significativas en la EVA de 24 horas, si comparamos el grupo control con cada uno de los otros grupos individualmente, así con el grupo de 1 mg encontramos una  $p = 0,0002$ , y respecto al grupo de 4 mg de morfina una  $p = 0,0001$ .

Para valorar si la puntuación obtenida en la EVA, independientemente del tipo de tratamiento asignado, está relacionada con la duración de la intervención (tiempo de isquemia), se realizan unas regresiones lineales (tabla 3). No se obtiene un coeficiente de correlación significativo.

**Tabla 3.** Relación entre la duración de la isquemia y las distintas mediciones del dolor

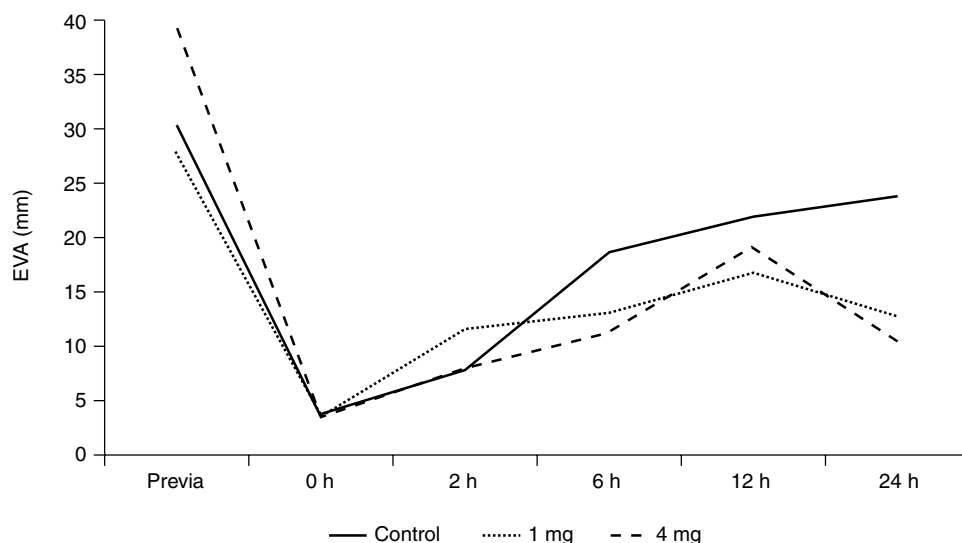
	Isquemia/ EVA 2 h	Isquemia/ EVA 6 h	Isquemia/ EVA 12 h	Isquemia/ EVA 24 h
Coefficiente de correlación: $r^2$	0,07	0,10	0,02	0,06

EVA: escala visual analógica.

De igual manera, si analizamos los resultados obtenidos en la EVA, independientemente del tipo de tratamiento asignado, respecto al IMC previo a la cirugía, se obtienen unos valores que no muestran una asociación directa entre ambas variables (tabla 4).

La demanda de analgesia de rescate fue solicitada por 5 pacientes del grupo de control, siendo pedida a las  $9,4 \pm 5,6$  horas posquirúrgicas. En el grupo de 1 mg de cloruro mórfico fueron 4 pacientes ( $7,5 \pm 3,7$  horas), mientras que en el grupo de 4 mg fueron 2 pacientes ( $7,5 \pm 3,5$  horas). Estas diferencias en cuanto al número de pacientes que solicitaron analgesia de rescate no son estadísticamente significativas cuando comparamos los tres grupos simultáneamente ( $p = 0,4307$ , ji cuadrado), ni cuando los comparamos dos a dos, así entre el grupo A y B encontramos una  $p = 0,3567$ , y entre A y C una  $p = 0,1174$ . Ningún paciente de este estudio precisó más de una dosis de analgésico de rescate.

La demanda de analgesia, independientemente del tipo de tratamiento instaurado, no puede asociarse a una diferencia significativa en la duración de la intervención quirúrgica (tabla 5), aunque sí que se aprecia que la duración de las intervenciones de aquellos pacientes que precisaron analgesia (61,5 minutos) fue mayor que en el grupo de pacientes que no la precisó (50,9 minutos).

**Figura 1.** Evolución en el tiempo de las puntuaciones en la EVA según el grupo de estudio. EVA: escala visual analógica.

**Tabla 4.** Relación entre el índice de masa corporal y las distintas mediciones del dolor

	IMC/EVA 2 h	IMC/EVA 6 h	IMC/EVA 12 h	IMC/EVA 24 h
Coefficiente de correlación: $r^2$	0,01	0,09	0,02	0,00

IMC: índice de masa corporal; EVA: escala visual analógica.

**Tabla 5.** Comparación de los pacientes según demanden o no analgesia

	Demandan analgesia (n = 11)	No demandan (n = 34)	p
Duración (min)	61,54	50,97	0,0876 <sup>a</sup>
IMC	29,54	28,23	0,4626 <sup>a</sup>
ASA (I:II)	6:5	20:14	0,4044 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Prueba de la «t» de Student; <sup>b</sup> ji cuadrado; IMC: índice de masa corporal.

Además, independientemente del tratamiento instaurado, no se puede afirmar que la causa de la solicitud de la analgesia de rescate sea un determinado IMC, ya que en ambos grupos es similar, así como tampoco se puede asociar la demanda de analgesia a una diferente proporción de pacientes con un grado determinado de valoración ASA prequirúrgica (tabla 5).

Para valorar si el efecto analgésico del cloruro mórfico es dosis dependiente, comparamos los resultados obtenidos entre los grupos de 1 y 4 mg. Al comparar los valores obtenidos con la EVA no se aprecian diferencias significativas (tabla 6).

El posible efecto analgésico dosis dependiente tampoco se aprecia si analizamos la demanda de analgesia en estos dos grupos, ya que aunque hay diferencias entre ambos (4 y 2 pacientes), éstas no son significativas ( $p = 0,2049$ ).

Aunque en este estudio no se han analizado las concentraciones plasmáticas de morfina, sí que se ha vigilado la aparición de efectos secundarios que podrían atribuirse al efecto central de los opioides, como serían náuseas, tos, prurito e insuficiencia respiratoria. En el presente estudio, al igual que el trabajo de Drosos<sup>13</sup>, no se ha detectado la aparición de estos efectos secundarios en ningún paciente.

## DISCUSIÓN

Los receptores opioides periféricos se activan sólo en presencia de un tejido inflamado; además, estos receptores opioides han sido identificados en la membrana sinovial de la rodilla y el efecto analgésico de la morfina intraarticular se puede neutralizar con naloxona intraarticular, indicando por tanto que la analgesia se consigue por mediación local<sup>17-21</sup>. La duración del efecto analgésico de la morfina es más prolongada que si la vía de administración fuera endovenosa o epidural<sup>5</sup>. A pesar de esto, los estudios sobre la eficacia

**Tabla 6.** Comparación de las puntuaciones obtenidas en la EVA entre los grupos de 1 y 4 mg de cloruro mórfico

	1 mg cloruro mórfico	4 mg cloruro mórfico	p
EVA previa	26,9333	38,1333	0,1432 <sup>a</sup>
EVA 0 h	3,6667	3,6000	0,9482 <sup>a</sup>
EVA 2 h	11,0667	7,8667	0,2755 <sup>a</sup>
EVA 6 h	12,4667	11,3333	0,7332 <sup>a</sup>
EVA 12 h	16,4000	18,6000	0,6853 <sup>a</sup>
EVA 24 h	12,0667	10,5333	0,6285 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Prueba de la «t» de Student; EVA: escala visual analógica.

analgésica del cloruro mórfico intraarticular tras meniscectomía artroscópica de rodilla son muy dispares. En el metaanálisis publicado por Gupta<sup>8</sup> se aprecia una variabilidad importante no sólo entre los distintos estudios, sino incluso dentro de cada estudio, denotando una importante falta de consistencia entre ellos.

Esta falta de consistencia provoca que sea difícil obtener conclusiones válidas de muchos de estos metaanálisis, tal como concluye Rosseland<sup>14</sup>. Este autor afirma que la mayoría de los trabajos publicados son de mala calidad, y aquéllos considerados de buena calidad concluyen que no hay diferencias entre el grupo control y el grupo con cloruro mórfico. En un trabajo anterior, Rosseland<sup>2</sup> no encontró diferencias entre placebo y morfina intraarticular cuando se instauraba a pacientes con importante dolor tras la artroscopia, separándose así de los autores que defienden que la morfina sería efectiva sobre todo en este subgrupo de pacientes con dolor inmediato tras el acto quirúrgico. En el presente estudio sólo se aprecian diferencias significativas entre los grupos a las 24 horas de la intervención. Además, también hay mejoría del dolor, aunque no significativa, a las 6 y 12 horas. Tampoco obtenemos diferencias significativas entre los grupos si analizamos la demanda de analgesia de rescate.

Otros factores, que han sido relacionados con la aparición del dolor tras la artroscopia de rodilla y podrían actuar como sesgo del estudio, son el grado de dolor previo a la intervención, la cantidad de agresión quirúrgica y los efectos residuales de la anestesia<sup>12,16,22,23</sup>.

En este estudio se realizan mediciones previas del dolor mediante la EVA, donde los pacientes expresan la intensidad media de dolor en la rodilla para las actividades diarias. No encontramos diferencias en la EVA prequirúrgica entre los 3 grupos, ni cuando los comparamos dos a dos.

La agresión quirúrgica en este estudio está acotada por los criterios de inclusión, que sólo permiten incorporar pacientes con meniscopatía aislada o para artroscopia diagnóstica, excluyéndose del estudio los pacientes con condropatía y los sometidos a reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA). Así pues, la agresión quirúrgica se ha valorado mediante el tiempo de isquemia del miembro intervenido. Al igual que Joshi<sup>24</sup>, hemos de decir que no se puede asociar un mayor tiempo de isquemia con un mayor dolor posterior.

La técnica anestésica empleada para todos los pacientes del estudio ha sido la misma, evitando así la aparición de sesgos. En este trabajo no se ha encontrado relación entre el IMC del paciente y el dolor tras la intervención, ya sea en los valores de la EVA como en la demanda de analgesia de rescate.

En cuanto a la posibilidad de que el efecto sea dosis dependiente, la literatura previa muestra resultados dispares, ya que unos estudios sí que encuentran este efecto dosis dependiente, mientras que otros no<sup>15,25,26</sup>. En la presente serie no encontramos este efecto dosis dependiente del cloruro mórfico intraarticular tras la artroscopia de rodilla. Además, algunos trabajos previos encontraron fenómenos de hiperalgesia en aquellos pacientes a los que se administró una dosis mayor de cloruro mórfico<sup>25,26</sup>. Se cree que las dosis más elevadas de morfina pueden provocar la liberación local de histamina. En nuestra serie no se ha producido ningún caso de hiperalgesia.

En conclusión, este estudio solamente pone de manifiesto el efecto analgésico del cloruro mórfico intraarticular tras la artroscopia de rodilla en la medición de la EVA a las 24 horas. No encontramos diferencias significativas entre los grupos a las 6 y 12 horas tras la intervención. Creemos que para ello haría falta aumentar la muestra e incluir sólo a aquellos pacientes que presenten un dolor posquirúrgico elevado. No se hallan resultados que apoyen un efecto dosis dependiente de la morfina, ya que los resultados obtenidos con 1 mg y 4 mg son similares. No podemos relacionar el dolor posquirúrgico con el IMC previo ni con la duración del tiempo de isquemia de la extremidad intervenida.

## BIBLIOGRAFÍA

- Likar R, Mousa SA, Philippitsch G, Steinkellner H. Increased numbers of opioid expressing inflammatory cells do not affect intra-articular morphine analgesia. *Br J Anaesth*. 2004; 93:375-80.
- Rosseland LA, Stubhaug A, Grevbo F. Effective pain relief from intra-articular saline with or without morphine 2 mg in patients with moderate-to-severe pain after knee arthroscopy: a randomized, double-blind controlled clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:732-8.
- Marchal JM, Delgado-Martínez AD, Poncela M. Does the type of arthroscopic surgery modify the analgesic effect of intra-articular morphine and bupivacaine? A preliminary study. *Clin J Pain*. 2003;19:240-6.
- Janson W, Stein C. Peripheral opioid analgesia. Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2003;4:270-4.
- Ho ST, Wang TJ, Tang JS. Pain relief after arthroscopic knee surgery: intravenous morphine, epidural morphine, and intra-articular morphine. *Clin J Pain*. 2000;16:105-9.
- Kalso E, Tramer MR, Carroll D, McQuay HJ, Moore RA. Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative systematic review. Review. *Pain*. 1997;71:127-34.
- Richardson MD, Bjorksten AR, Hart JA, McCullough K. The efficacy of intra-articular morphine for postoperative knee arthroscopy analgesia. *Arthroscopy*. 1997;13:584-9.
- Gupta A, Bodin L, Holmstrom B, Berggren L. A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. *Anesth Analg*. 2001;3:761-70.
- De Andres J, Valia JC, Barrera L. Intra-articular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of three different regimens. *Eur J Anaesthesiol*. 1998;15:10-5.
- Kalso E, Smith L, McQuay HJ, Andrew Moore R. No pain, no gain: clinical excellence and scientific rigour—lessons learned from IA morphine. Review. *Pain*. 2002;98:269-75.
- Dierking GW, Ostergaard HT, Dissing CK, Kristensen JE, Dahl JB. Analgesic effect of intra-articular morphine after arthroscopic meniscectomy. *Anaesthesia*. 1994;49:627-9.
- Rosseland LA, Stubhaug A, Skoglund A, Breivik H. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999;43:252-7.
- Drosos GI, Vlachonikolis IG, Papoutsidakis AN, Gavalas NS, Anthopoulos G. Intra-articular morphine and postoperative analgesia after knee arthroscopy. *Knee*. 2002;9:335-40.
- Rosseland LA. No evidence for analgesic effect of intra-articular morphine after knee arthroscopy: a qualitative systematic review. *Reg Anesth Pain Med*. 2005;30:83-98.
- Likar R, Kapral S, Steinkellner H, Stein C, Schafer M. Dose-dependency of intra-articular morphine analgesia. *Br J Anaesth*. 1999;83:241-4.
- Whitford A, Healy M, Joshi GP, McCarroll SM, O'Brien TM. The effect of tourniquet release time on the analgesic efficacy of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg*. 1997;84:791-3.
- Stein C, Millan MJ, Yassouridis A, Herz A. Antinociceptive effects of mu- and kappa-agonists in inflammation are enhanced by a peripheral opioid receptor-specific mechanism. *Eur J Pharmacol*. 1988;155:255-64.
- Stein C, Comisel K, Haimel E. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med*. 1991;325:1123-6.
- Khoury GF, Chen AC, Garland DE, Stein C. Intraarticular morphine, bupivacaine, and morphine/bupivacaine for pain control after knee videoarthroscopy. *Anesthesiology*. 1992; 77:263-6.
- Lawrence AJ, Joshi GP, Michalkiewicz A, Blunnie WP, Moriarty DC. Evidence for analgesia mediated by peripheral opioid receptors in inflamed synovial tissue. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43:351-5.
- Stein C, Pfluger M, Yassouridis A, Hoelzl J, Lehrberger K, Welte C, et al. No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. *J Clin Invest*. 1996;98:793-9.
- Aasbo V, Raeder JC, Groggaard B, Roise O. No additional analgesic effect of intra-articular morphine or bupivacaine compared with placebo after elective knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40:585-8.

23. Ruwe PA, Klein I, Shields CL. The effect of intraarticular injection of morphine and bupivacaine on postarthroscopic pain control. *Am J Sports Med.* 1995;23:59-64.
24. Joshi GP, McCarroll SM, Cooney CM, Blunnie WP, O'Brien TM, Lawrence AJ. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74:749-51.
25. Björnsson A, Gupta A, Vegfors M. Intraarticular morphine for postoperative analgesia following knee arthroscopy. *Reg Anesth.* 1994;19:104-8.
26. Tetzlaff JE, Dilger JA, Abate J. Preoperative intra-articular morphine and bupivacaine for pain control after outpatient arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Reg Anesth Pain Med.* 1999;24:220-4.

**Conflicto de intereses.** Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.