

Revisión de la eficacia clínica de dexketoprofeno trometamol inyectable

M. BALLARÍN, J. SALA, R. ARTIGAS

RESUMEN

El dexketoprofeno trometamol es la forma activa del ketoprofeno racémico desarrollado en forma de sal de trometamina para mejorar su solubilidad y rapidez de absorción. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) quirales ejercen su actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética mediante el efecto inhibitorio de los dos isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX), que reside exclusivamente en el enantiómero *S*(+) o dextrógiro. El uso de AINE, como enantiómeros activos, incrementa la potencia del fármaco, simplifica la cinética y disminuye la toxicidad. La eficacia analgésica del dexketoprofeno trometamol por vía oral ha sido estudiada en dolor dental postextracción del tercer molar, dolor postoperatorio, dismenorrea, dolor crónico musculoesquelético y dolor neoplásico mostrando una eficacia al menos superponible a metamizol, diclofenaco, ketoprofeno, ibuprofeno y ketorolaco, una mayor rapidez de acción y un buen perfil de seguridad. En este trabajo, se revisa la eficacia de la formulación parenteral de dexketoprofeno trometamol por vía intramuscular (i.m.), endovenosa (e.v.) en perfusión y e.v. en bolus para el tratamiento del dolor de intensidad moderada a grave cuando el uso de la vía oral está contraindicado (dolor postoperatorio) o la intensidad del dolor hace preferible el empleo de la vía parenteral para alcanzar el efecto analgésico lo más rápidamente posible (cólico renal o lumbalgia aguda). Se han estudiado dosificaciones de dexketoprofeno trometamol hasta 150 mg/día en intervalos de administración de 6 h, 8 h y 12 h

Departamento Médico
Laboratorios Menarini, S.A.
Badalona (Barcelona)

SUMMARY

Dexketoprofen trometamol is the active form of racemic ketoprofen. It has been developed in the form of a tromethamine salt to improve its solubility and absorption rate. Chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) exercise their analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activity by having an inhibitory effect on two cyclooxygenase isoenzymes (COX) that reside exclusively in the *S*(+) or dextrogyre enantiomer. The use of NSAIDs as active enantiomers increases the power of the drug, simplifies its kinetics and reduces toxicity. The analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol by oral route has been studied for dental pain following extraction of the third molar, postoperative pain, dysmenorrhoea, chronic musculoskeletal and neoplastic pain and it showed an efficacy at least comparable to metamizol, diclofenac, ketoprofen, ibuprofen and ketorolac, with faster action and a good safety profile. This article reviews the efficacy of the parenteral formulation of Dexketoprofen trometamol by intramuscular (i.m.), intravenous (i.v.) infusion and i.v. bolus for the treatment of moderate to severe pain when the use of the oral route is contraindicated (postoperative pain) or when the severity of the pain makes it preferable to use the parenteral route to obtain the analgesic effect as quickly as possible (renal colic or acute lumbago). The study included doses of dexketoprofen trometamol of up to 150 mg/day with administration at intervals of 6 h, 8 h and 12 hours and with

Dirección para correspondencia:

M. Ballarín
Departamento Médico
Laboratorios Menarini, S.A.
Alfons XII, 587
08918 Badalona (Barcelona)

y con un seguimiento máximo de dos días, a dosis plenas. En dolor postoperatorio ha mostrado una eficacia analgésica comparable a ketoprofeno 100 mg, diclofenaco 75 mg y tramadol 100 mg y un inicio de acción más rápido que diclofenaco i.m. y tramadol en bolus e.v. La utilización de dexketoprofeno trometamol 50 mg en combinación con opioides ha permitido un ahorro aproximado de morfina del 35 al 45%, correlacionado con una menor incidencia de náuseas y vómitos, mejor calidad del sueño en el postoperatorio y menor grado de sedación. La eficacia analgésica en cólico nefrítico ha resultado superponible a la obtenida con metamizol 2 g o ketoprofeno 100 mg, pero la rapidez de acción ha sido superior a metamizol por vía i.m. y e.v. En lumbalgia aguda, ha mostrado un perfil superponible a diclofenaco 75 mg. Por estas razones, la utilización de dexketoprofeno trometamol 50 mg se puede considerar una interesante alternativa en las indicaciones habituales de los AINE inyectables, con una gran versatilidad de utilización por las vías de administración i.m., e.v. en perfusión y e.v. en bolus.

Palabras clave: Dexketoprofeno. Inyectable. Postoperatorio. Cólico. Lumbalgia.

INTRODUCCIÓN

El dexketoprofeno trometamol es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la familia de los AINE propiónicos, utilizado en terapéutica por sus efectos analgésico, antiinflamatorio y antipirético^{1,2}. El dexketoprofeno es la forma activa del compuesto racémico ketoprofeno³. Está ampliamente demostrado que el efecto inhibitorio de los dos isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX) reside exclusivamente en el enantiómero *S*(+) o dexketoprofeno, mientras que el enantiómero levorrotatorio *R*(-) carece de tal actividad⁴. Se considera que el uso de las formas enantioméricamente puras de los AINE puede mejorar la relación beneficio-riesgo con respecto a los compuestos racémicos, incrementar la potencia del fármaco y disminuir la toxicidad. En estudios preclínicos en animales de experimentación se ha demostrado una disminución de la toxicidad gastrointestinal^{5,6}, en la administración de los enantiómeros activos frente a los compuestos racémicos. El dexketoprofeno se ha desarrollado en forma de sal de trometamina (dexketoprofeno trometamol), que presenta una elevada solubilidad, y en estudios farmacocinéticos

a maximum follow-up of two days at full doses. In postoperative pain it showed an analgesic efficacy comparable to ketoprofen 100 mg, diclofenac 75 mg and tramadol 100 mg and a faster onset of action than diclofenac i.m. and tramadol in i.v. bolus. The use of dexketoprofen trometamol 50 mg in combination with opioids enabled a reduction of the morphine intake of 35 to 45%, combined with a lower incident rate of nausea and vomiting, better quality of sleep during the postoperative period and a lesser degree of sedation. The analgesic efficacy in renal colic was comparable to that obtained with metamizol 2 g or ketoprofen 100 mg, and the speed of action was better than metamizol by i.m. and i.v. route. In acute lumbago, the profile was comparable to diclofenac 75 mg. For these reasons, the use of dexketoprofen trometamol 50 mg could be considered an interesting alternative in the usual indications for injectable NSAIDs, with greater versatility of use by i.m. and i.v. infusion and i.v. in bolus.

Key words: Dexketoprofen. Injectable. Postoperative. Colic. Lumbago.

en humanos ha demostrado una rápida absorción por vía oral⁷.

Dexketoprofeno trometamol se encuentra disponible en comprimidos de 12,5 y 25 mg desde hace varios años para el tratamiento sintomático del dolor de intensidad leve a moderada. Su eficacia como analgésico ha sido ampliamente contrastada en más de 3.500 pacientes, en ensayos clínicos controlados en distintos modelos de dolor agudo, tales como dolor dental postextracción del tercer molar⁸⁻¹⁰, dolor postoperatorio¹¹, dismenorrea¹², dolor crónico musculoesquelético^{13,14} y dolor neoplásico¹⁵. En dolor agudo, la eficacia de dexketoprofeno trometamol ha sido similar a la de otros AINE de referencia, tales como ibuprofeno⁸, metamizol⁹ y ketoprofeno^{10,12}, y con un inicio de acción más rápido en comparación a los controles. En modelos de dolor crónico, dexketoprofeno trometamol se ha mostrado significativamente superior a otros AINE de referencia como ketoprofeno¹³ y diclofenaco¹⁴ en el tratamiento de la artrosis y ketorolaco¹⁵ en el tratamiento del dolor secundario a metástasis óseas. El perfil de seguridad de dexketoprofeno trometamol observado en los ensayos clínicos fue el esperado para esta familia farmacoló-

gica y los datos de farmacovigilancia de 7 años poscomercialización en multitud de países corroboran los datos obtenidos en condiciones controladas.

Sobre la base de eficacia y seguridad del dexketoprofeno trometamol por vía oral, recientemente se ha desarrollado una formulación parenteral para la administración intramuscular (i.m.), endovenosa (e.v.) en perfusión y e.v. en bolus para el tratamiento del dolor de intensidad moderada a grave¹⁶. La formulación parenteral ha sido registrada en todos los países de la Unión Europea y el desarrollo clínico se ha basado en las normas éticas postuladas en la declaración de Helsinki sobre las recomendaciones actuales para el uso de AINE por vía parenteral^{17,18}.

El uso de AINE por vía parenteral es muy común en terapéutica por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, especialmente en circunstancias en las que la condición clínica del paciente no permite el uso de la vía oral, tal como el dolor postoperatorio¹⁹⁻²¹, o en las que la gravedad del dolor hace preferible el empleo de la vía parenteral para alcanzar el efecto analgésico lo más rápidamente posible, tales como el cólico renal²² o el dolor musculoesquelético^{23,24}. Además, en el caso del dolor postoperatorio, el tratamiento con AINE en combinación con opioides puede mejorar el control del dolor y permite una reducción en el consumo de opioides²¹.

En la presente revisión de eficacia, se analizan los resultados de 8 ensayos clínicos controlados que han incluido a 2.281 pacientes en tres indicaciones: 4 estudios de dolor postoperatorio en modelos de dolor de origen somático y visceral²⁵⁻²⁸, 3 estudios en cólico renal²⁹⁻³¹ y uno en lumbalgia aguda³². Todos los ensayos clínicos analizados fueron multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y/o fármacos de referencia, principalmente otros AINE.

La evaluación de la eficacia analgésica se realizó conforme a los criterios estándar, usando escalas de dolor ampliamente reconocidas y diversos índices de eficacia analgésica derivados de las puntuaciones de dolor obtenidas en las distintas escalas utilizadas^{33,34}:

- SAPID: suma de diferencias de intensidad de dolor medidas mediante escala analógica visual (VAS).
- SPID: suma de las diferencias de intensidad de dolor medidas mediante escala verbal.

- PID_{max} : valor máximo de diferencia de intensidad dolorosa sobre el basal.
- TOTPAR: alivio total del dolor durante el período de duración del estudio.
- PAR_{max} : valor máximo de alivio del dolor sobre el basal.

Los estudios en dolor postoperatorio también incluyeron como parámetro de eficacia la evaluación del ahorro de consumo de morfina a través de bombas PCA frente a un grupo control tratado con placebo³⁵.

Los resultados de cada una de las indicaciones se analizan por separado.

EFICACIA DE DEXKETOPROFENO TROMETAMOL EN DOLOR POSTOPERATORIO

Métodos

Los estudios de dolor postoperatorio incluyeron 962 pacientes a los que se les administraron diversas dosis de dexketoprofeno trometamol por vía i.m. y e.v.. La tabla 1 muestra un resumen de las principales características de los estudios. Un estudio se realizó en cirugía abdominal (histerectomía)²⁵ y los tres restantes en cirugía ortopédica (recambio protésico de rodilla o cadera)²⁶⁻²⁸. Todos ellos fueron estudios multicéntricos europeos, aleatorizados, en grupos paralelos, doble ciego y controlados con diversos tratamientos activos: ketoprofeno racémico i.m. y e.v., tramadol e.v. en bolus y diclofenaco i.m. La elección de los fármacos comparadores se realizó teniendo en cuenta las vías de administración y dosificaciones aprobadas por ficha técnica en los diferentes países donde se realizaron los estudios. Se desestimó la elección de metamizol y ketorolac como comparadores por no estar aprobados en algunos países de la Unión Europea. En tres estudios, se incluyó también un grupo placebo²⁵⁻²⁷. En dichos estudios, todos los pacientes fueron conectados a una bomba de morfina e.v. para su administración según sus necesidades de analgesia (*Patient Controlled Analgesia*) como medicación de rescate³⁵. En el estudio no controlado con placebo se permitió el uso de morfina, paracetamol o propacetamol como medicación de rescate²⁸. En el estudio de cirugía abdominal se realizó la búsqueda de dosis analizando la eficacia de dos dosis diferentes

Tabla 1. Descripción de los ensayos clínicos analizados

Fase y cita bibliográfica	Diseño del ensayo	Indicación	Pacientes totales	Edad media (rango)	Sexo (mujer/hombre)	Pauta posológica	Dexketoprofeno trometamol Dosis/vía/ (n por grupo)
Fase II/III 25	Doble ciego, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo	Cirugía abdominal (histerectomía)	284	45 años (21 - 71)	284 M	2 dosis (cada 8 horas)	25 mg i.m. (74) 50 mg i.m. (71)
Fase III 26	Doble ciego, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo	Cirugía ortopédica (recambio protésico rodilla o cadera)	172	62,5 años (24 - 78)	85 M / 87 H	2 dosis (cada 12 horas)	50 mg i.m. (59)
Fase III 27	Doble ciego, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo	Cirugía ortopédica (recambio protésico rodilla o cadera)	215	60,2 años (28 - 75)	108 M / 107 H	2 dosis (cada 6 horas)	50 mg perfusión e.v (73)
Fase III 28	Doble ciego, aleatorizado, paralelo	Cirugía ortopédica (recambio protésico rodilla o cadera)	252	60,4 años (29 - 79)	153 M / 99 H	6 dosis (cada 8 horas)	50 mg perfusión e.v. (125)
Fase III 29	Doble ciego, aleatorizado, paralelo	Dolor por cólico nefrítico	333	41,2 años (18 - 73)	125 M / 208 H	Dosis única	25 mg i.m. (112) 50 mg i.m. (113)
Fase III 30	Doble ciego, aleatorizado, paralelo	Dolor por cólico nefrítico	197	40,9 años (18 - 78)	57 M / 140 H	Dosis única	50 mg perfusión e.v. (96)
Fase III 31	Doble ciego, aleatorizado, paralelo	Dolor por cólico nefrítico	308	38,9 años (18 - 72)	114 M / 194 H	Dosis única	25 mg bolus e.v. (101) 50 mg bolus e.v. (104)
Fase III 32	Doble ciego, aleatorizado, paralelo	Dolor lumbar agudo	370	49,3 años (20 - 75)	202 M / 168 H	4 dosis (cada 12 horas)	50 mg i.m. (183)
			Total 2.131	1.128 M / 1.003 H		Total 1.111 50 mg (824) 25 mg (287)	

de dexketoprofeno trometamol, 25 y 50 mg. Ambas dosis fueron escogidas en base a los datos disponibles de los estudios de farmacocinética y tolerabilidad con la formulación parenteral⁷, los resultados de los estudios clínicos de dolor moderado postextracción del tercer molar⁸⁻¹⁰ y las dosis recomenda-

das para el ketoprofeno racémico por vía parenteral³⁶. También se estudiaron diversas pautas posológicas de administración (desde cada 6 horas hasta cada 12 horas) y diversas dosificaciones (de 50 a 150 mg de dexketoprofeno trometamol por día). La duración máxima del tratamiento fue de dos días,

Comparador Dosis/vía/ (n por grupo)	Medicación de rescate	Variable principal	Variable secundaria
Diclofenaco 75 mg i.m. (68) Placebo (71)	Morfina PCA	PID _{0-6 a 8 h} SAPID y SPID _{0-6 a 8 h} TOTPAR _{0-6 a 8 h}	PID, SAPID, SPID 2 h tras la 2ª dosis y hasta fin estudio % ahorro de morfina
Ketoprofeno 100 mg i.m. (58) Placebo (55)	Morfina PCA	Consumo acumulado de morfina	Consumo de morfina (dosis carga, vía PCA) Tiempo hasta administración de morfina (id) Intensidad de dolor Calidad de sueño
Tramadol 100 mg bolus e.v. (73) Placebo (69)	Morfina PCA	Consumo horario de morfina	SAPID _{0-6 / 6-12 h} Tiempo hasta medicación de rescate Nº de demandas de PCA/hora
Ketoprofeno 100 mg perfusión e.v. (127)	Morfina PCA Paracetamol Propacetamol	SAPID _{0 a 8 h}	PID y PID _{max} Inicio analgesia Consumo de morfina como rescate
Metamizol 2 g i.m. (108)	Elección del investigador	SPID SAPID TOTPAR	PID _{max} , PAR _{max} PAR _{50%} tiempo hasta PID _{max}
Ketoprofeno 100 g perfusión e.v. (101)	Petidina	SAPID _{0 a 6 h}	SAPID _{0 a 2h} PID _{max} % pacientes rescate
Metamizol 2 g perfusión e.v. (103)	Paracetamol codeína	SAPID _{0 a 6 h} SPID _{0 a 6 h} TOTPAR _{0 a 8 h}	% pacientes rescate % pacientes VAS<30 PID en secuencial oral
Diclofenaco 75 mg i.m. (187)	Paracetamol	SAPID _{0 a 6 h}	SAPID _{0 a 48h} PID _{max} y T a PID _{max} Capacidad funcional
Total 1.020			
Ketoprofeno 100 mg (286)			
Diclofenaco 75 mg (255)			
Metamizol 2 g (211)			
Placebo (195)			
Tramadol 100 mg (73)			

dado que todos los protocolos indicaron un paso a la vía oral tan pronto como fuese posible.

En los estudios de cirugía ginecológica abdominal²⁵ frente a diclofenaco 75 mg i.m. y cirugía ortopédica²⁸ frente a ketoprofeno 100 mg e.v., los paráme-

tros principales de eficacia se basaron en la evaluación de la intensidad y alivio del dolor a través de escala analógica visual y categórica verbal. A partir de las puntuaciones obtenidas en dichas escalas, se calcularon diversos índices de eficacia analgésica (SAPID, SPID, PID_{max} y TOTPAR). Los pacientes

fueron incluidos en ambos estudios cuando referían un dolor, al menos, moderado (≥ 30 y 40 mm en la VAS, respectivamente). En el estudio de cirugía ginecológica abdominal, el análisis de las curvas tiempo-efecto (puntuaciones de la intensidad del dolor en el tiempo tras la administración de la primera dosis) permitió analizar el inicio y duración del efecto analgésico de ambas dosis de dexketoprofeno trometamol y el comparador activo²⁵. En este estudio, también se valoró como variable secundaria el consumo total de morfina administrada por bomba e.v. que se utilizó como medicación de rescate.

El consumo total de morfina por hora fue la variable principal para valorar la eficacia en los otros dos estudios controlados con placebo: en el modelo de cirugía ortopédica frente a ketoprofeno i.m.²⁶ y tramadol e.v.²⁷. En estos estudios, se inició el tratamiento analgésico en el momento de finalizar la cirugía y antes de que los pacientes despertaran de la anestesia. Como variables secundarias, se evaluaron el porcentaje de pacientes que requerían medicación de rescate, el tiempo hasta la primera administración de medicación de rescate y la intensidad de dolor.

Otras variables secundarias estudiadas fueron:

- Calidad del sueño en el postoperatorio durante la primera noche postintervención^{25,26}.
- Grado de sedación, valorado en el estudio frente a tramadol por vía e.v. mediante una escala verbal²⁷.

Resultados

Índices de eficacia derivados de las escalas de dolor

En el estudio de dolor poscirugía ginecológica abdominal por vía i.m. se estudiaron dos dosis de dexketoprofeno trometamol (25 y 50 mg) frente a diclofenaco 75 mg y placebo²⁵. Los principales resultados del estudio se exponen en la tabla 2 e indican que dexketoprofeno trometamol 50 mg y diclofenaco 75 mg obtuvieron una mejor eficacia analgésica que los grupos tratados con dexketoprofeno trometamol 25 mg y placebo, tanto en la comparación de las variables principales, como en las secundarias.

Las curvas tiempo-efecto para las diferencias de intensidad de dolor y alivio de dolor indican que ambas dosis de dexketoprofeno trometamol fueron significativamente superiores a placebo a partir de los 30 minutos de la administración y mantuvieron esta diferencia hasta las 8 horas con la dosis de 50 mg y hasta las 4 horas con la de 25 mg²⁵. Diclofenaco 75 mg presentó diferencias significativas con respecto a placebo entre las 2 y 8 horas de la administración (Fig. 1)²⁵.

En el estudio de dolor poscirugía ortopédica por recambio protésico de cadera o rodilla por vía e.v., que compararon dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a ketoprofeno 100 mg²⁹, no se observaron

Tabla 2. Resumen de los resultados de eficacia en dolor poscirugía ginecológica abdominal por vía i.m. frente a diclofenaco 75 mg controlado con placebo.

Variables	Placebo n = 71	Dexketoprofeno 25 mg n = 74	Dexketoprofeno 50 mg n = 71	Diclofenaco 75 mg n = 68
SAPID _{6h}	67,2	117,7*	150,3*	135,3*
SPID _{6h}	1,4	3,3	5,0*	4,3*
TOTPAR _{6h}	7,9	9,1	12,7*	11,4
SAPID _{8h}	84,8	144	193,5*	180,8*
SPID _{8h}	1,6	4,1	6,2*	5,8*
TOTPAR _{8h}	9,5	10,8	16,0*,&	14,5*
Alivio de dolor a T + 2 h de la segunda dosis	1,3	2	2,6 *,&	2,5 *,&
Duración efecto analgésico, mediana (min)	127	254	480*	469
Consumo de morfina (mg) durante el estudio	11,9	10,2	6,6*,&	5,0*,&
Ahorro de morfina (% vs placebo)		14,8	44,9*,&	58,4*,&

*p < 0,05 vs placebo (Test de Scheffe); & p < 0,05 vs dexketoprofeno 25 (Test de Scheffe)

SAPID: suma de diferencias de intensidad de dolor en la VAS

SPID: suma de diferencias de intensidad de dolor escala verbal

TOTPAR: suma de puntuaciones de alivio de dolor

Todos los valores expresados como media

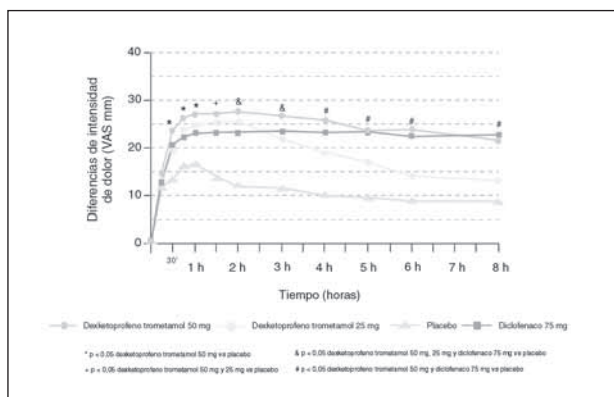


Figura 1. Curvas tiempo/efecto en dolor poscirugía ginecológica abdominal vía i.m. de dexketoprofeno trometamol 25 y 50 mg frente diclofenaco 75 mg controlado con placebo.

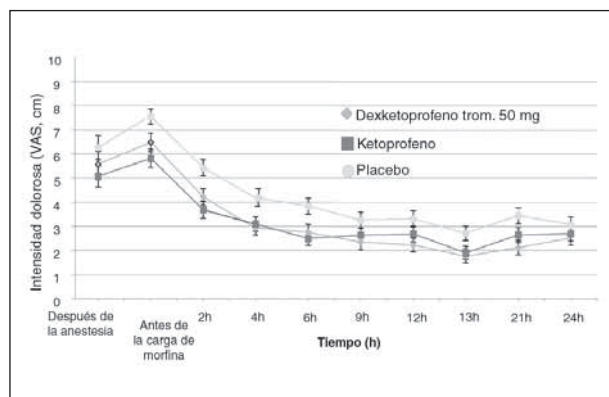


Figura 2. Curvas tiempo/efecto en dolor poscirugía ortopédica vía i.m. de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente ketoprofeno 100 mg controlado con placebo.

diferencias significativas entre ambos fármacos en el alivio de dolor ni en el tiempo hasta el inicio de la analgesia. No obstante, el tiempo hasta alcanzar el alivio máximo y el porcentaje de pacientes que requirieron medicación de rescate fue ligeramente inferior en el grupo de dexketoprofeno trometamol (Tabla 3).

Las curvas tiempo-efecto también se analizaron como variables secundarias en dos estudios^{26,27}. En el estudio de dolor poscirugía ortopédica por recambio protésico de cadera o rodilla por vía i.m.,

comparativo de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a ketoprofeno 100 mg y controlado con placebo²⁶, se repiten los anteriores resultados. La intensidad de dolor, evaluada mediante VAS y escala verbal, fue inferior en los grupos activos, sobre todo en el grupo dexketoprofeno (Fig. 2). Las puntuaciones medias de intensidad de dolor fueron significativamente mejores con dexketoprofeno trometamol 50 mg que en el grupo placebo, en todos los intervalos de tiempo estudiados (Tabla 4). En el estudio de dolor poscirugía ortopédica por recambio protésico de cadera o rodilla por vía e.v.,

Tabla 3. Resumen de los resultados de eficacia en dolor poscirugía ortopédica por vía e.v. frente a ketoprofeno 100 mg

Variables	Dexketoprofeno 50 mg n = 123	Ketoprofeno 100 mg n = 124
SAPID _{0-8h} , media (PP)	310,9	326,3
PID _{max} , media (%)	72,90%	76,80%
Tiempo hasta PID _{max} , mediana (min)	284,7	308,5
PID, media (mm)	43,1	46,8
Pacientes que consumen rescate (%)	81,3	87,1
Tiempo hasta medicación de rescate (h)	3,5	4,3

Tabla 4. Resultados del consumo de morfina en dolor poscirugía vía i.m. de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a ketoprofeno 100 mg

Variables	Placebo n = 54	Dexketoprofeno 50 mg n = 58	Ketoprofeno 100 mg n = 56
Puntuaciones medias de intensidad de dolor (VAS)			
De 1 a 6 h	21	16,3*	15,1*
De 9 a 12 h	6,6	4,6*	5,3
De 13 a 24 h	9,2	6,4*	7,3

*p < 0,05 vs placebo

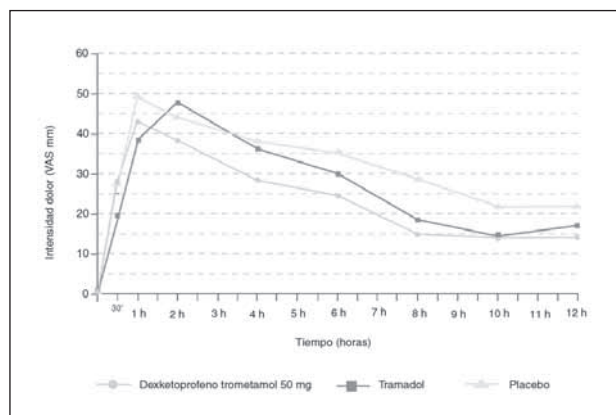


Figura 3. Curvas tiempo/efecto en dolor poscirugía ortopédica vía e.v. de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a tramadol 100 mg controlado con placebo.

comparativo de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a tramadol 100 mg controlado con placebo²⁷, las curvas tiempo-efecto mostraron que la intensidad de dolor comenzó a disminuir al cabo de 1 hora en el grupo de dexketoprofeno trometamol y al cabo de dos horas en el grupo de tramadol (a pesar de que tramadol se administró en *bolus*), y la intensidad de dolor a partir de las dos horas fue inferior en el grupo dexketoprofeno que en el grupo tramadol (Fig. 3).

Consumo de morfina en analgesia balanceada

En el estudio de dolor poscirugía ortopédica por replazamiento de cadera o rodilla por vía i.m., se comparó dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a ketoprofeno 100 mg controlado con placebo²⁶, el consumo acumulado de morfina fue significativamente inferior en ambos grupos activos (reducción de aproximadamente un tercio de la dosis) respecto al grupo placebo. Esta reducción se observó también en cada período de tiempo analizado (en las primeras 12 horas y el consumo en las últimas 12 horas) (Fig. 4).

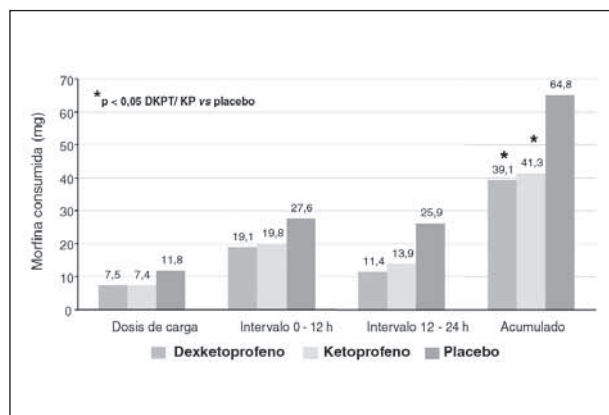


Figura 4. Consumo de morfina por periodo y acumulado en dolor poscirugía ortopédica vía i.m. de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a ketoprofeno 100 mg controlado con placebo.

En el estudio de dolor poscirugía ortopédica por vía e.v. de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a tramadol 100 mg y placebo²⁷, se observó que el consumo horario de morfina fue significativamente inferior en los grupos dexketoprofeno y tramadol, con una reducción media de 0,5 mg/hora y una reducción a lo largo de todo el estudio de 9 mg (aproximadamente un tercio). El número de pulsaciones de la bomba PCA fue similar en ambos grupos activos e inferior a placebo, y el tiempo transcurrido hasta el primer uso de la bomba PCA fue mayor en el grupo de dexketoprofeno trometamol, seguido del grupo tramadol y del grupo placebo (Tabla 5).

En el estudio de dolor poscirugía ginecológica abdominal por vía i.m., comparativo de dexketoprofeno trometamol 25 y 50 mg frente a diclofenaco 75 mg y placebo²⁵, se midió el consumo de morfina como variable secundaria. El porcentaje de pacientes que consumieron medicación de rescate a lo largo de todo el estudio fue significativamente inferior en los grupos que recibieron dexketoprofeno trometamol 50 mg (63%) y diclofenaco 75 mg (60%) frente a placebo (89%) y dexketoprofeno trometamol 25 mg

Tabla 5. Resultados de la eficacia en dolor poscirugía vía e.v. de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a tramadol 100 mg

Variables media (SD)	Placebo n= 68	Dexketoprofeno 50 mg n = 72	Tramadol 100 mg n = 68
Consumo horario de morfina (mg/h)	2,24 ± 1,02	1,78 ± 1,01*	1,63 ± 0,85*
Tiempo hasta la primera utilización de PCA (min)	57,6 ± 28,9	72,6 ± 56,2	68,1 ± 44,9
Pulsaciones/h en PCA (nº)	4,42 ± 3,80	3,68 ± 4,50	3,64 ± 4,54

*p < 0,001 vs placebo

(81%). De la misma forma, los grupos tratados con dexketoprofeno trometamol 50 mg y diclofenaco 75 mg consumieron aproximadamente la mitad de morfina que el grupo placebo.

Calidad del postoperatorio

La calidad del sueño se valoró en dos estudios^{25,26} y fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron tratamiento activo, dado que consiguieron una mejor analgesia y necesitaron menos morfina frente a placebo (Fig. 5).

El porcentaje de pacientes con nivel de sedación nulo fue superior en el grupo de dexketoprofeno trometamol frente a tramadol y placebo, que recibían más morfina como medicación de rescate²⁷. Además, el porcentaje de pacientes que refirieron náuseas fue algo superior en el grupo tratado con tramadol que en los pacientes tratados con dexketoprofeno trometamol o placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Discusión

No hay duda sobre la contribución de los AINE en el tratamiento del dolor postoperatorio, administrado solo o en combinación con opioides en analgesia balanceada¹⁹⁻²¹. Los AINE se han mostrado altamente eficaces tras cirugía ortopédica y cirugía ginecológica mayor²¹. En ambos modelos de dolor posquirúrgico, la vía de elección es la parenteral, porque los pacientes no son capaces de recibir medicación por vía oral en el postoperatorio inmediato debido al bajo nivel de conciencia postanestesia y, además, las náuseas y vómitos postoperatorios pueden reducir la biodisponibilidad de los fármacos administrados por vía oral.

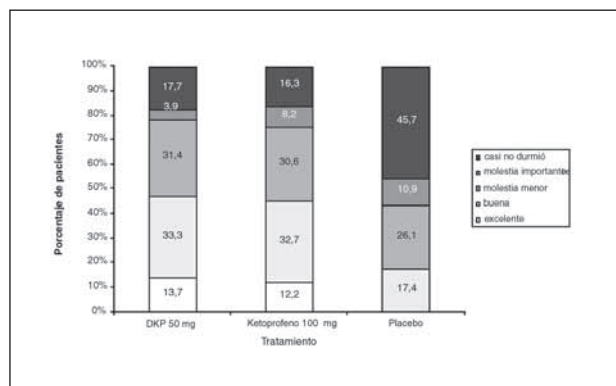


Figura 5. Calidad del sueño en analgesia balanceada frente al uso de morfina

La eficacia analgésica de dexketoprofeno trometamol 50 mg fue comparable a la obtenida con diclofenaco 75 mg i.m.²⁵, ketoprofeno 100 mg por vía i.m. y e.v.^{26,29} y tramadol 100 mg por vía e.v. en bolus²⁸ en todas las variables principales estudiadas (curvas tiempo efecto y ahorro de morfina). Sin embargo, la dosis de dexketoprofeno trometamol de 25 mg resultó menos efectiva en conjunto, es decir, consiguió la misma eficacia analgésica en las curvas tiempo efecto que dexketoprofeno trometamol 50 mg y diclofenaco 75 mg, pero la duración de efecto fue más corta y necesitó significativamente más medicación de rescate²⁵. Estos resultados de dispersión de dosis y efecto entre las dosis de 25 y 50 mg de dexketoprofeno trometamol son coincidentes con los obtenidos en los estudios de búsqueda de dosis por vía oral^{8,9}. En el patrón de dolor leve a moderado postextracción del tercer molar a dosis única, las curvas tiempo efecto mostraron que la dosis de 12,5 mg tenía de inicio el mismo efecto analgésico que la de 25 mg, pero la duración de este efecto era la mitad que el obtenido con el doble de dosis. En otro estudio realizado en el mismo modelo¹⁰ de dolor de intensidad moderada se observó que el techo analgésico se obtenía a los 25 mg y que con dosis dobles de 50 mg no se encontraba un mayor efecto. Está claro que los patrones de dolor posquirúrgico estudiados en esta revisión presentan una mayor intensidad de dolor y un mayor tamaño de la lesión que el patrón de dolor postextracción del tercer molar¹⁹⁻²¹. Estas pueden ser las causas que justifican que la dosis de 50 mg de dexketoprofeno trometamol es más eficaz que la de 25 mg en dolor posquirúrgico.

La rapidez del efecto analgésico se midió mediante el análisis de las diferencias de intensidad y alivio de dolor de los grupos que recibían tratamiento activo frente a placebo²³. El inicio de acción analgésica se observó al cabo de 30 minutos en el grupo de dexketoprofeno, 90 minutos antes que en los pacientes tratados con 75 mg de diclofenaco²⁵. En las curvas tiempo efecto para la intensidad de dolor del estudio frente a tramadol²⁷ se observó que la disminución de la intensidad de dolor comenzaba antes con dexketoprofeno (al cabo de 1 hora) que con tramadol (al cabo de 2 horas). Resulta evidente que en el ámbito del dolor postoperatorio caracterizado por un nivel moderado a grave o intenso de dolor, la rapidez de acción del analgésico empleado es de suma importancia, a pesar de que se recomienda iniciar el tratamiento cuando el dolor aún no se ha desarrollado¹⁹. El rápido inicio de acción observado con dexketoprofeno en el trata-

miento del dolor posquirúrgico por vía parenteral viene a corroborar los resultados obtenidos previamente en estudios de dolor por extracción del tercer molar realizados con la formulación oral⁸⁻¹⁰.

El consumo de morfina es útil para medir el dolor de forma indirecta y la utilización de la analgesia balanceada disminuye las náuseas y vómitos en el postoperatorio²⁰. En los estudios de dolor postoperatorio analizados, el porcentaje de pacientes que usaron morfina fue significativamente inferior en los grupos activos frente al grupo placebo y dexketoprofeno trometamol 25 mg. El efecto ahorrador de morfina fue aproximadamente del 45% de la dosis recibida por el grupo placebo en modelos de dolor postoperatorio de origen visceral²², y de 1/3 en los de dolor postoperatorio de origen somático²³⁻²⁵. La disminución media de consumo de morfina fue de 0,5 mg/h²⁷. Este grado de disminución en el consumo de morfina está en consonancia con los datos de la literatura¹⁹ y se ha considerado clínicamente relevante en publicaciones previas³⁷⁻³⁹. En todos los estudios, el consumo de morfina era mayor en el postoperatorio inmediato y los pacientes se autoadministraban cerca del 40% de la dosis total del estudio en las primeras 8 a 12 horas. Este aspecto debe tenerse en cuenta para calcular la analgesia balanceada a dosis fijas durante dos días de tratamiento, dado que la asociación de un AINE más un opioide a dosis fijas puede ser insuficiente el primer día y producir más efectos indeseables ligados al exceso de opioides el segundo día.

Se midió la calidad del sueño y el nivel de sedación, porque estas variables pueden estar en consonancia con la calidad de la analgesia y la rapidez de recuperación posquirúrgica⁴⁰. Aunque el tiempo de seguimiento en los estudios de dolor postoperatorio fue demasiado corto, la calidad de la analgesia y la velocidad de recuperación posquirúrgica obtenidas con los grupos activos parecen ir en este sentido. La calidad del sueño durante la primera noche tras la cirugía fue significativamente mejor en los pacientes tratados con dexketoprofeno trometamol 50 mg y diclofenaco 75 mg y ketoprofeno 100 mg que en los tratados con placebo o dexketoprofeno trometamol 25 mg^{22,23}. De la misma forma, el porcentaje de pacientes con nivel de sedación nulo fue superior en el grupo de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a tramadol y placebo²⁷.

Como conclusión final, se puede afirmar que el dexketoprofeno trometamol 50 mg ha demostrado a lo largo de su desarrollo clínico una elevada

eficacia analgésica y un rápido inicio de acción. La utilización de dexketoprofeno trometamol 50 mg en combinación con opioides en el dolor postoperatorio permite un ahorro clínicamente relevante de morfina. Por estas razones, se puede considerar una interesante alternativa por vía i.m. y e.v. en el arsenal terapéutico de la analgesia posquirúrgica.

EFICACIA DE DEXKETOPROFENO TROMETAMOL EN DOLOR POR CÓLICO NEFRÍTICO

Métodos

La eficacia analgésica en cólico nefrítico de dexketoprofeno trometamol por vía i.m., e.v. en perfusión y e.v. en bolus se estudió en tres ensayos clínicos que incluyeron un total de 838 pacientes con dolor moderado a grave²⁹⁻³¹. Todos los estudios fueron multicéntricos, aleatorizados, paralelos, doble ciego, controlados con tratamiento activo y presentaban un diseño y criterios de inclusión y exclusión homologables. Estos estudios no se controlaron con placebo por razones éticas²² ligadas a la alta intensidad dolorosa en el momento de la inclusión, y por la demostrada fiabilidad y sensibilidad interna del modelo⁴¹⁻⁴⁴. El resumen de las características de los ensayos se especifica en la tabla 1.

Cada uno de los ensayos clínicos estudiaba una diferente vía de administración i.m., e.v. en perfusión y e.v. en bolus. El control activo seleccionado por vía i.m. y e.v. en bolus fue metamizol 2 g, dado que es referencia en España y Alemania en el cólico nefrítico⁴⁴⁻⁴⁶, y tenía estudios previos de búsqueda de dosis por ambas vías⁴¹. En un estudio, se administró dexketoprofeno trometamol en bolus e.v. frente a metamizol e.v. en perfusión, porque metamizol no tiene permitida la administración en bolus⁴⁷ y para estudiar la rapidez del bolus como vía alternativa frente a la perfusión. En este mismo ensayo clínico, se estudió la terapia secuencial con paso a la vía oral tras la administración a dosis única de los tratamientos activos. El control activo seleccionado por vía e.v. en infusión fue ketoprofeno 100 mg que ha demostrado su eficacia en este patrón frente a placebo y otros analgésicos⁴⁸⁻⁵¹. No se incluyó al diclofenaco 75 mg como fármaco de referencia, a pesar de que hay estudios⁵², porque se han descrito casos de necrosis y fascitis tras la inyección i.m.⁵³ y por vía e.v. no está permitida su utilización en

nuestro país. Además, el comité de seguridad médica inglés recomienda su utilización por otras vías de administración alternativas cuando sea posible⁵⁴.

En dos estudios^{26,28} se evaluó la eficacia de dos dosis de dexketoprofeno trometamol (25 y 50 mg), escogidas en base a los datos disponibles de los estudios de farmacocinética y tolerabilidad con la formulación oral²⁰ y la dosis recomendada para el ketoprofeno racémico por vía parenteral en cólico nefrítico³⁵.

Las variables principales para valorar la eficacia analgésica en cólico nefrítico fueron las escalas de dolor y diversos índices de eficacia derivados de las puntuaciones de intensidad y alivio de dolor: SAPID, SPID, PID_{max}, TOTPAR, PAR_{max}. Para la inclusión, se requirió la presencia de dolor al menos moderado (≥ 40 mm). No obstante, la intensidad dolorosa media que presentaron los pacientes en la inclusión fue grave (VAS > 70mm). Los pacientes fueron evaluados a lo largo de las 6 horas posteriores a la administración de una dosis de tratamiento activo.

Todos los pacientes en estudio podían pedir medicación de rescate. El consumo de esta medicación se empleó como variable secundaria para controlar la eficacia de los tratamientos activos.

Resultados

En el estudio por vía i.m., que comparaba dos dosis de dexketoprofeno trometamol (25 y 50 mg) frente a 2 g de metamizol²⁹, se observó un inicio más rápido de acción con ambas dosis de dexketoprofeno trometamol. Este fármaco obtuvo mejores resultados que metamizol 2 g en las diferencias de intensidad de dolor y alivio de dolor a los 15 y 30 minutos (Figs. 6 y 7) y en todas las variables principales de eficacia en las dos horas iniciales. Dexketoprofeno trometamol también mostró una superior rapidez de efecto analgésico frente a metamizol en el tiempo hasta alcanzar el PAR_{50%} ($p = 0,007$). El alivio total del dolor, la disminución de la intensidad dolorosa y el resto de variables principales de eficacia estudiadas (SPID, SAPID Y TOTPAR), durante las seis horas de seguimiento, fueron similares en los tres grupos de tratamiento. Los mismos resultados se obtuvieron en el análisis de las variables secundarias de eficacia (PID_{max}, máxima diferencia de intensidad dolorosa, y PAR_{max}, máximo alivio del dolor por paciente y tratamiento). La evaluación global de la eficacia realizada por los pacientes al final del estudio fue buena para los tres grupos, y más de un 70% de los pacientes consi-

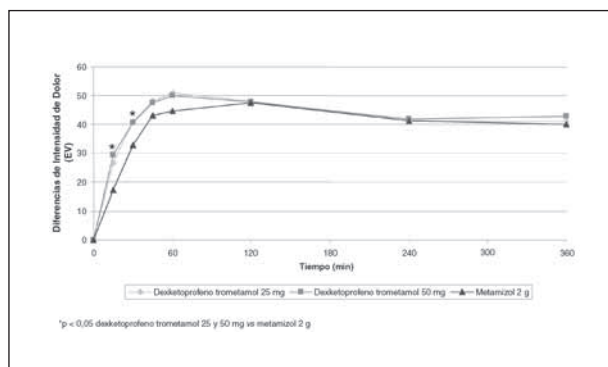


Figura 6. Diferencias de intensidad dolorosa por cólico nefrítico de dexketoprofeno trometamol 25 y 50 mg frente metamizol 2 g vía i.m.

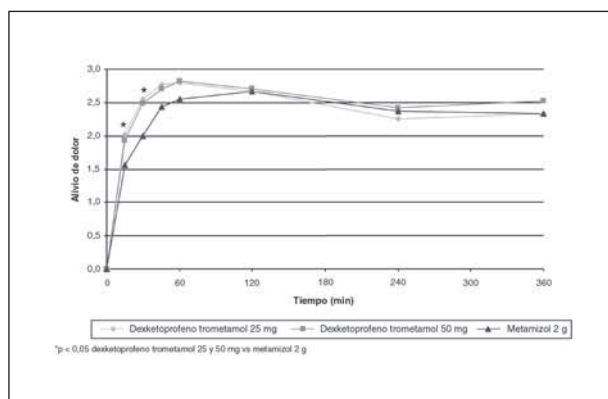


Figura 7. Alivio total del dolor por cólico nefrítico de dexketoprofeno 25 y 50 mg frente metamizol 2 g vía i.m.

deró el tratamiento recibido como bueno o excelente (Tabla 6). Tampoco hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que requirieron medicación de rescate, pero el grupo tratado con dexketoprofeno trometamol 25 mg fue el que consumió más.

En el estudio por vía e.v. en perfusión continua de 30 minutos de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a ketoprofeno 100 mg, se obtuvieron los mismos resultados de eficacia en ambos grupos, en todas las variables principales estudiadas³⁰. Se obtuvo una disminución del dolor del 90% a las 6 h de seguimiento respecto al valor que presentaron a la inclusión en el estudio. Tampoco existieron diferencias en la variable secundaria de eficacia. El porcentaje de pacientes que requirieron medicación de rescate (petidina 100 mg por vía i.m. o 50 mg por vía e.v.) fue del 17% en ambos grupos.

En el estudio por vía e.v. en bolus de dexketoprofeno trometamol a dosis de 25 y 50 mg frente a

Tabla 6. Resultados de la eficacia en dolor por cólico nefrítico vía i.m. de dexketoprofeno trometamol 25 y 50 mg frente a metamizol 2 g

Variables n = 104	Dexketoprofeno 25 mg n = 101	Dexketoprofeno 50 mg n = 97	Metamizol 2 g
SPID _{0-6 h} [*]	8,3	8,7	8,1
SAPID _{0-6 h} [*]	252,6	258,9	244,5
TOTPAR _{0-6 h} [*]	14,4	15,1	14,2
PID _{max} relativo [*]			
E. verbal [†]	2,1	2,1	2
VAS [†]	60,5	60,6	58,6
Tiempo hasta PID _{max} (min) [†]			
E. verbal [†]	45 (30-60)	45 (30-120)	45 (30-120)
VAS [†]	60 (45-180)	60 (30-120)	120 (45-120)
PAR _{max} [*]	3,4	3,4	3,3
Tiempo hasta PAR _{max} (min) [†]	45 (22-60)	45 (15-120)	45 (30-120)
Pacientes que alcanzan PAR _{50%} [‡]	97 (93,3)	94 (93,1)	87 (89,7)
Tiempo hasta PAR _{50%} (min) [†]	15** (15-30)	15** (15-30)	30 (15-30)
Duración analgesia (min) [†]	360 (155-360)	360 (160-360)	360 (225-360)
Pacientes que toman rescate [‡]	40 (38,5)	33 (32,7)	35 (36,1)
Tiempo hasta rescate (min) [†]	127,5 (72,5-195)	120,0 (65-154)	160,0 (60-240)

*Media; †Mediana (rango); ‡(n%); ** p = 0,007 dexketoprofeno trometamol 25 y 50 mg vs metamizol 2 g.

metamizol 2 g administrado por perfusión endovenosa continua durante 15 minutos, se continuó con el análisis de la terapia secuencial por vía oral de 3 dosis de 25 mg de dexketoprofeno trometamol o metamizol 575 mg cada 6-8 horas³¹.

El análisis de las variables de eficacia analgésica en la fase de administración endovenosa mostró diferencias entre los grupos de dexketoprofeno trometamol y metamizol en el inicio de acción analgésica. La intensidad dolorosa, la diferencia en la intensidad de dolor y el alivio del dolor ya resultaron ser estadísticamente significativos a los 10 minutos después de la administración de dexketoprofeno trometamol a dosis de 25 y 50 mg frente a metamizol 2 g (Figs. 8 y 9) y el grupo tratado con dexketoprofeno trometamol 50 mg mantuvo esta diferencia significativa respecto a metamizol 2 g a los 20 y 30 minutos después del tratamiento.

El tiempo para alcanzar el PID_{max} (máxima diferencia de intensidad dolorosa) fue menor en los grupos tratados con dexketoprofeno trometamol (45 minutos) frente al grupo de metamizol 2 g (60 minutos). El porcentaje de pacientes con VAS igual o inferior a 30 mm fue significativamente mayor a los 10 y 30 minutos en el grupo que recibió 50 mg de dexketoprofeno trometamol frente a los grupos tratados con 25 mg y metamizol 2 g. A partir de los 45 minutos, los grupos tratados con dexketoprofeno trometamol 50 mg y metamizol 2 g obtu-

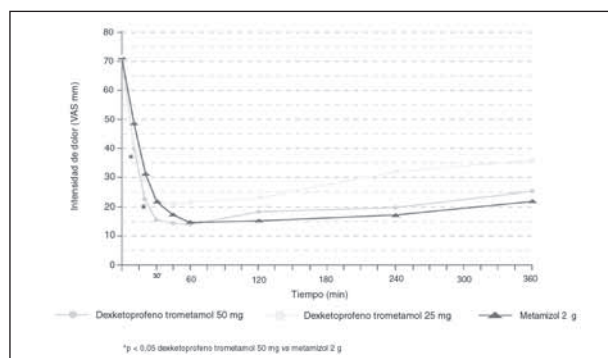


Figura 8. Puntuaciones medias de intensidad dolorosa en cólico nefrítico de dexketoprofeno trometamol 25 y 50 mg en bolus e.v. frente metamizol 2 g vía e.v. en perfusión.

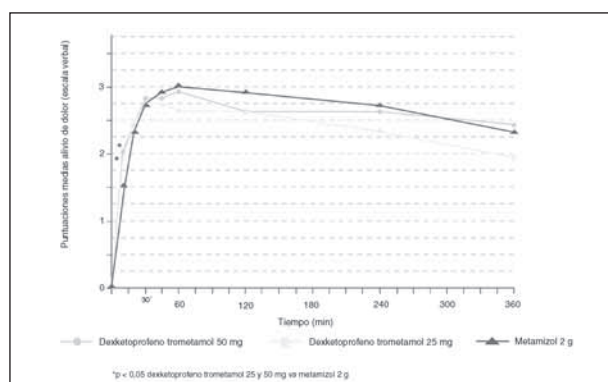


Figura 9. Puntuaciones medias de alivio de dolor en cólico nefrítico de dexketoprofeno trometamol 25 y 50 mg en bolus e.v. frente metamizol 2 g vía e.v. en perfusión.

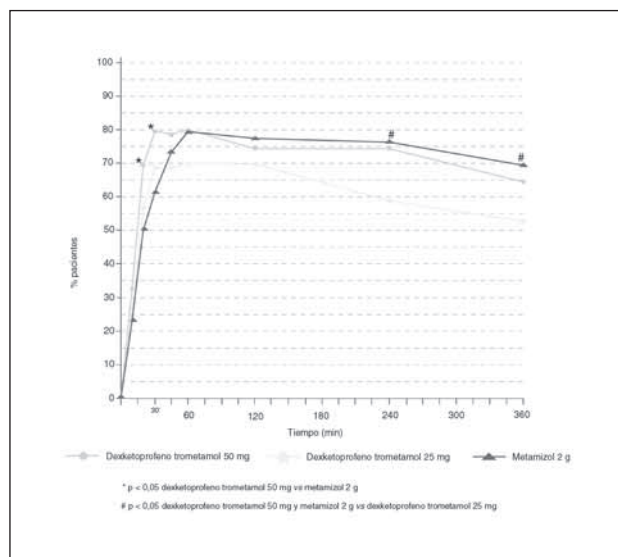


Figura 10. Porcentaje de pacientes con VAS ≤ 30 mm en pacientes con cólico nefrítico tratados con dexketoprofeno trometamol 25 y 50 mg en bolus e.v. frente a metamizol 2 g vía e.v. en perfusión.

vieron un mayor alivio de dolor respecto a los pacientes tratados con dexketoprofeno trometamol 25 mg (Fig. 10).

Como variable secundaria del ensayo, se estudió la eficacia analgésica del tratamiento secuencial por vía oral de dexketoprofeno trometamol 25 mg frente a metamizol 575 mg cada 6 a 8 horas. La evaluación global de la intensidad dolorosa mediante las escalas analógica visual y verbal mostró unos valores más altos y un mayor porcentaje de pacientes con dolor moderado o grave en el grupo de metamizol.

Discusión

El cólico nefrítico se emplea con frecuencia como un modelo de dolor grave para evaluar nuevos analgésicos potentes²², dado que aproximadamente el 60% de los pacientes con cólico nefrítico refiere dolor grave o intenso, y el objetivo del tratamiento de urgencia es controlar el dolor hasta que se alivia la obstrucción mediante la expulsión del cálculo⁵⁵. La vía parenteral se considera la más adecuada en esta enfermedad, tanto para poder conseguir un rápido inicio de la acción analgésica como para evitar las dificultades en la absorción del fármaco debido a los vómitos frecuentemente asociados a esta enfermedad⁵⁶.

El análisis global de eficacia durante las seis horas de seguimiento de los pacientes mostró que dexketoprofeno trometamol vía i.m. o e.v. en perfusión

continua o bolus²⁹⁻³¹ fue tan eficaz como ketoprofeno 100 mg e.v. en perfusión y metamizol 2 g i.m. y e.v. en perfusión. La rapidez de alivio de dolor en las primeras dos horas tras el tratamiento es muy importante en este patrón de estudio⁵⁷. Se ha podido constatar una mayor rapidez de dexketoprofeno trometamol por vía i.m. y e.v. en bolus frente a 2 g de metamizol^{29,31}. La utilización de dexketoprofeno trometamol en bolus e.v. alcanzó la PID_{max} a los 45 minutos de la administración³¹. Además, la posibilidad de utilización de dexketoprofeno trometamol en bolus permite optar por una vía alternativa poco estudiada para el rápido alivio del dolor grave.

En el modelo de cólico nefrítico, la dosis de dexketoprofeno trometamol 50 mg presentó los mismos resultados globales de eficacia que la de 25 mg. Estos resultados son menos evidentes que los obtenidos en dolor posquirúrgico de origen visceral²⁵. No obstante, la dosis de 50 mg de dexketoprofeno trometamol presentó en los estudios^{29,31} valores superiores de SAPID y TOTPAR, menor porcentaje de pacientes con medicación de rescate y una tolerancia similar. A pesar de no alcanzar significación estadística, se recomienda el uso de dexketoprofeno trometamol 50 mg, dado que se pueden beneficiar los pacientes con intensidades de dolor más graves y evitar fallos terapéuticos en una entidad clínica caracterizada por un dolor insoportable.

El cólico nefrítico se puede controlar con una dosis única por vía parenteral, porque los pacientes obtuvieron una disminución del dolor del 90% respecto al valor que presentaron en la inclusión³⁰. En la mayoría de los pacientes, el dolor residual que quedó a las seis horas del inicio del tratamiento fue de intensidad leve (<30 mm) en la VAS³¹ y disminuyó la sintomatología vagal y los vómitos asociados al dolor cólico⁵⁶, razón por la cual se puede continuar el tratamiento por vía oral³¹.

EFICACIA EN DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

Método

Se realizó un estudio de no inferioridad por vía i.m. para medir la eficacia de dexketoprofeno trometamol en el patrón de dolor lumbar agudo de intensidad moderada a grave (VAS ≥ 50 mm) frente a diclofenaco 75 mg³². En una revisión sistemática de 51 ensayos aleatorizados controlados y doble ciego en dolor lumbar agudo⁵⁸, el diclofenaco fue el AINE

más estudiado, mostrando que probablemente es el mejor estándar de tratamiento en esta indicación concreta. El resumen de las características del estudio se expone en la tabla 1.

El criterio de inclusión de este estudio englobó a pacientes con dolor lumbar agudo de duración menor a una semana y no tratados previamente. Obviamente, se excluyeron todos los diagnósticos de dolor lumbar secundarios a enfermedades sistémicas o degenerativas, fracturas o compresión vertebral, hernia discal, neoplasias, enfermedades infecciosas o metabólicas y dolor de origen neurológico. La eficacia analgésica se midió mediante las escalas habituales de intensidad dolorosa y la situación funcional del paciente por el cuestionario de discapacidad de Roland. El tratamiento se administró con una pauta posológica cada 12 horas durante dos días²⁹. El dolor medio en el momento de la inclusión del paciente resultó ser de gran intensidad (VAS = 75 mm) y poca capacidad funcional (cuestionario funcional de Roland ≥ 13)⁵⁹.

Resultados

Los resultados de la variable principal, $SAPID_{0-6h}$, fueron similares en ambos grupos de tratamiento, demostrándose la equivalencia de ambos (Tabla 7). La curva tiempo-efecto para las diferencias de intensidad de dolor tras la primera dosis muestra que ambos tratamientos consiguieron reducir el dolor de forma eficaz en dos horas³².

Con respecto a las variables secundarias, no se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 7). La diferencia máxima de intensidad de dolor (PID_{max}), el tiempo en alcanzarla, la toma de medicación de rescate y la mejora del estado funcional fueron comparables en ambos grupos.

El grado de reducción de la intensidad del dolor a lo largo de todo el tratamiento fue comparable entre ambos grupos³².

Discusión

El dolor lumbar agudo es un cuadro clínico frecuente que se suele resolver en la mayoría de los casos con tratamiento sintomático. Los AINE son fármacos ampliamente prescritos para esta enfermedad⁶⁰ y en casos graves es preferible la administración por vía parenteral, debido a su rápido inicio de acción⁶¹. A medida que se dispone de tratamientos más eficaces, los objetivos de la investigación tienden cada vez más a la demostración de eficacia igual del mismo fármaco, más que de su superioridad⁶⁰. En la fase III del desarrollo de un fármaco se realizan con frecuencia ensayos de no inferioridad para clasificar un nuevo fármaco en el espectro de terapéuticas alternativas⁶¹, y en estos casos es de extrema importancia la elección de un comparador apropiado, para excluir la posibilidad de establecer la no inferioridad con respecto a un placebo⁶².

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten concluir que dexketoprofeno trometamol 50 mg ha mostrado una buena eficacia analgésica, equivalente a la de diclofenaco 75 mg y se puede considerar una interesante alternativa en el arsenal terapéutico de los AINE por vía i.m. para tratar la lumbalgia aguda³².

CONCLUSIÓN

Dexketoprofeno trometamol 50 mg es un nuevo AINE que se puede administrar por vía i.m., e.v. en perfusión y en *bolus*, y ha mostrado una eficacia analgésica comparable a los fármacos de referencia en dolor postoperatorio²⁵⁻²⁸, cólico nefrítico²⁹⁻³¹ y lumbalgia aguda³². La actividad analgésica de dexketoprofeno trometamol 50 mg tiene un inicio de acción más rápido que diclofenaco 75 mg i.m.²⁵, tramadol 100 mg en bolus e.v.²⁷ y metamizol 2 g

Tabla 7. Resultados de la eficacia en dolor lumbar vía i.m. de dexketoprofeno trometamol 50 mg frente a diclofenaco 75 mg

Variables	Dexketoprofeno 50 mg n = 158 PP/183 ITT	Diclofenaco 75 mg n = 165 PP/187 ITT
$SAPID_{0-6h}$ (PP) (media)	117,5	114,5
$SAPID_{0-6h}$ (ITT) (media)	111,8	112,7
$SAPID_{0-2\text{ días}}$ (media)	296	283,8
Pacientes que requieren rescate (%)	39	33
Cuestionario de Roland	-6	-6

(Mediana del campo respecto al basal)

i.m.²⁹ y e.v.³¹. Por estas razones, se puede considerar una interesante alternativa por cualquier vía de administración en las indicaciones habituales de los AINE parenterales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mauleón D, Artigas R, García ML, et al. Desarrollo clínico y preclínico del dexketoprofeno. *Drugs* 1996; 52:(Suppl 5):24-46.
2. Cabré F, Fernández F, Calvo L, et al. Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of *S*(+)-ketoprofen *in vivo*. *J Clin Pharmacol* 1998;38:3-10.
3. Tucker GT. Chiral switches. *Lancet* 2000;355:1085-7.
4. Carabaza A, Cabré F, García AM, et al. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral non steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pharmacol* 1996;36:505-12.
5. Cabré F, Fernández MF, Zapatero MI, et al. Intestinal ulcerogenic effect of *S*(+)-ketoprofen in the rat. *J Clin Pharmacol* 1998;38(Suppl):27-32.
6. Wechter WJ, McCracken JD, Kantonci D, et al. Mechanism of enhancement of intestinal ulcerogenicity of *S*-aryl propionic acids by their *R*-enantiomers in rats. *Dig Dis Sci* 1998;43:1264-74.
7. Barbanoj MJ, Gich I, Artigas R, et al. Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses. *J Clin Pharmacol* 1998;38:33-40.
8. Gay C, Planas E, Donado M, et al. Analgesic effect of low doses of dexketoprofen in dental pain model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest* 1996;11:320-30.
9. Bagán JV, López-Arranz JS, Valencia E, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38:55-64.
10. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998;38:46-54.
11. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002;88:520-6.
12. Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Lanzón R, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of the primary dysmenorrhoea. *J Clin Pharmacol* 1998;38:65-73.
13. Beltrán J, Martín-Mola E, Figueroa M, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol* 1998;38:74-80.
14. Marengo JL, Pérez M, Navarro FJ, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol *versus* diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. *Clin Drug Invest* 2000;19:247-56.
15. Rodríguez FJ, Contreras D, Gálvez R, et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003;104:103-10.
16. Costa J, Zapata A, Marlasca MJ, et al. Tolerability of a single intravenous dose of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers. VII World Conference on Clinical Pharmacology and therapeutics (IUPHAR) & 4th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACTP). Florencia 2000. *Br J Clin Pharmacol* 2000;52:218 [abstract].
17. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Draft. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for treatment of Pain. Londres, 15 noviembre 2001. [CPMP/EWP/612/00draft 7].
18. Food and Drug Administration: guideline for the clinical evaluation of analgesic drugs. US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Rockville, MD. DHHS Publication No. (FDA) 93-3093, Diciembre 1992.
19. Murphy DF. NSAIDs and postoperative pain. Sooner is better than later. *BMJ* 1993;306:1493.
20. Europain. European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain. Europain Task Force. Septiembre 1998.
21. Dahl V, Raeder JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:1191-203.
22. Cordell WH. Renal colic. *Ann Emerg Med* 1996;27:451-3.
23. Tramer MR, Williams JE, Carroll D, et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:71-9.
24. Koes BW, Scholten RJPM, Mens JMA, et al. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Rheum Dis* 1997;56:214-23.
25. Miralles F, Zapata A, Mas M, et al. Morphine sparing effect of dexketoprofen trometamol when used in the treatment of postoperative pain after major abdominal surgery. 10th World Congress on Pain, IASP. Agosto 17-22, 2002. San Diego, California. [952-P222].
26. Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, et al. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:126-33.
27. Peat S, Paredes I, Bertolotti M, et al. Dexketoprofen trometamol *versus* tramadol in the relief of pain following major orthopaedic surgery. 10th World Congress on Pain, IASP. Agosto 17-22, 2002. San Diego, California. 945-P215.
28. Zippel H, Artigas R, Bertolotti M, et al. Safety and efficacy of repeated doses of dexketoprofen trometamol IV in the management of post-orthopaedic surgical pain. 10th World Congress on Pain, IASP. Agosto 17-22, 2002. San Diego, California. [944-P21].
29. Sánchez-Carpena J, Sesma-Sánchez J, Sánchez-Juan C, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in the treatment of renal colic. *Clin Drug Invest* 2003;23:139-52.
30. Debré F, Zapata A, Bertolotti M, et al. The analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol IV in renal colic:

- a double-blind, randomised, active, controlled trial versus ketoprofen. 10th World Congress on Pain, IASP. Agosto 17-22, 2002. San Diego, California.1590-P138.
31. Sánchez-Carpena J, Domínguez-Hervella F, García I, et al. Intravenous dexketoprofen versus dypirone followed by an oral treatment in acute renal colic. The Pain Society (The British Chapter of IASP). Annual Scientific Meeting. Abril 1-4, 2003. Glasgow. [P24].
 32. Capriati A, Mas M, Bertolotti M, et al. Dexketoprofen trometamol i.m. injection in acute low back pain. 10th World Congress on Pain, IASP. Agosto 17-22, 2002. San Diego, California. [112-P108].
 33. Max MB, Laska EM. Single dose analgesic comparisons. En: Max M, Portenoy R, Laska E, (eds): advances in pain research and therapy. Raven Press, Ltd, Nueva York. 1991;55-95.
 34. Laska EM, Siegel C, Sunshine A. Onset and duration: measurement and analysis. Clin Pharmacol Ther 1991; 49(1):1-5.
 35. Lehman KA. Patient-controlled intravenous analgesia for postoperative pain relief. In: Max MB, Portenoy RK, Laska EM, (eds). The design of analgesic clinical trials, New York: Raven Press 1991:481-506.
 36. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary, 37th Edition, Marzo 1999. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Ketoprofen. [p. 441].
 37. Burns JW, Aitken HA, Bullingham RE et al. Double-blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent i.m. administration of ketorolac. Br J Anaesth 1991;67(3):235-8.
 38. Power G et al. Ketorolac as a component of balanced analgesia after thoracotomy. Br J Anaesth 1994; 72:224-6.
 39. Sevarino FR et al. Intravenous ketorolac as an adjunct to patient-controlled analgesia for management of post-gynecologic pain. J Clin Anesth 1994;5:23-6.
 40. Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. Drugs 1992;44(Suppl 5):14-30.
 41. Muriel-Villoria C, Zungri-Telo E, Diaz-Curiel M, et al. Comparison of the onset and duration of the analgesic effect of dipyrone, 1 or 2 g by the intramuscular or intravenous route, in acute renal colic. Eur J Clin Pharmacol 1995;48:103-7.
 42. Hetherington JW, Philip NH. Diclofenac sodium versus pethidine in acute renal colic. BMJ 1986;292:237-8.
 43. Oosterlinck W, Philip NH, Charig C, et al. A double-blind single dose comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and pethidine in treatment of renal colic. J Clin Pharmacol 1990;30:336-41.
 44. Collaborative Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. Comparative study of the efficacy of dipyrone, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. Eur J Clin Pharmacol 1991;40:543-6.
 45. Muriel C, Ortiz P, and the Cooperative Study Group. Efficacy of two different intramuscular doses of dipyrone in acute renal colic. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1993;15:465-9.
 46. Martín-Carrasco C, Rodríguez-Vázquez M, Palacios-García R. Estudio doble ciego de la eficacia analgésica en el cólico nefrítico de la asociación de dipirone y espasmolítico con el ketorolaco trometamol. Arch Esp Urol 1993 46:763-8.
 47. Ficha técnica de metamizol inyectable.
 48. Magrini M, Pavesi G, Liverta C, et al. Intravenous ketoprofen in renal colic: a placebo-controlled pilot study. Clin Ther 1984;6:483-7.
 49. Pourrat JP, Dueymes JM, Conte JJ. Traitement de la colique néphrétique par le kétoprofène intraveineux. Presse Medicale 1984;13:2125-8.
 50. Jiménez-Rodríguez M, García-Malpartida F, Movilla-Piriz MI, et al. Ketoprofen i.m. en el tratamiento del cólico nefrítico. Urgencias 1987;40-1.
 51. Veys EM. 20 Years Experience with Ketoprofen. Scand J Rheumatol 1991;(Suppl 90):3-44.
 52. Wright PJ, English PJ, Hungrin AP, et al. Managing acute renal colic across the primary secondary interface: a pathway of care based on evidence and consensus. BMJ 2002;325:1408-12.
 53. Pillans PI, O'Connor N. Tissue necrosis and necrotising fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. Ann Pharmacother 1995;29:264-6.
 54. Hegan T. Non-steroidals, needles and negligence. Medical Protection Society Casebook. Leeds: Medical Protection Society 2002;12-3.
 55. Bergus GR. Pain relief for renal colic. J Fam Pract 1996;43:438-40.
 56. Larkin GL, Peacock WF, Pearl SM, et al. Efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the ED treatment of acute renal colic. Am J Emerg Med 1999;17:6-19.
 57. Cordell WH, Wright SW, Wolfson AB, et al. Comparison of intravenous ketorolac, meperidine and both (balanced analgesia) for renal colic. Ann Emerg Med 1996;28:151-8.
 58. Van Tulder MW, Scholten RJPM, Coes BW, Deyo RA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. A systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine 2000;25:2501-13.
 59. Roland M, Morris R.A Study of the natural history of low-back pain. Part II: development of guidelines for trials of treatment in primary care. Spine 1983;8:145-50.
 60. Garbe E, Röhm J, Gundert-Remy U. Clinical and statistical issues in therapeutic equivalence trials. Eur J Clin Pharmacol 1993;45:1-7.
 61. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. Londres, 27 julio 2000.
 62. ICH Topic E9. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials. Londres, 18 marzo 1998.