

**COMISIÓN CLÍNICA DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**  
INFORME DE INCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA GUIA FARMACOTERAPÉUTICA  
CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS.

## 1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Dexketoprofeno Trometamol

**Indicación clínica solicitada:**

**Autor:** Maribel Magaña Pintiado

**Revisor:** Mari Paz Sacristán de Lama

## 2. SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Servicio:** Anestesia y Reanimación

## 3. AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Dexketoprofeno Trometamol (sal trometamina del ácido S(+)-2-(3-benxoilfenil) propiónico)

**Nombre comercial:** Enantyum®

**Laboratorio:** Menarini

**Grupo terapéutico:** Antiinflamatorios derivados del ácido propiónico;

**Código ATC:** M01AE017

**Vía de administración:** Intravenosa e intramuscular

**Tipo de dispensación:** Receta normal

**Vía de registro:** Reconocimiento Mutuo en los 15 países de la UE

<b>Presentaciones y precio</b>			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades / envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA
Enantyum ® Ampollas 50 mg/2ml	100 (EC)	6192399	0,71

## 4. AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### 4.1. Mecanismo de acción

Fármaco analgésico, antiinflamatorio y antipirético que pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos derivados del ácido propiónico.

Su mecanismo de acción se relaciona con la disminución de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). Además, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría tener efecto sobre otros mediadores de la inflamación como las quininas, ejerciendo una acción indirecta que se sumaría a su acción directa.

En los estudios realizados hasta la fecha, el inicio del efecto analgésico fue rápido, con un efecto máximo alcanzado durante los primeros 45 minutos. La duración del efecto analgésico después de la administración de 50 mg de dexketoprofeno es normalmente de 8 horas.

### 4.2. Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS (Julio 2002): Tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso, cuando la administración oral no es apropiada, tal como dolor postoperatorio, cólico renal y dolor lumbar.

### 4.3. Posología, forma de preparación y administración

## POSOLOGÍA:

Adultos: La dosis recomendada es de 50 mg/8-12h. Si fuera necesario, la administración puede repetirse pasadas 6 horas. La dosis total diaria no debe sobrepasar los 150 mg. La solución inyectable está indicada para su uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse al periodo sintomático agudo (no más de 2 días). Los pacientes deben adoptar un tratamiento analgésico por vía oral cuando éste sea posible.

Ancianos: Generalmente no se requiere ajuste de la dosis en pacientes ancianos. No obstante, debido a una disminución fisiológica de la función renal en ancianos, se recomienda una dosis menor en caso de un deterioro leve de la función renal: dosis total diaria de 50 mg.

Insuficiencia hepática: En pacientes con IH leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5-9), la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg y ser monitorizada cuidadosamente. No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child-Pugh 10-15)

Insuficiencia renal: En pacientes con IR leve (Clcr = 50 – 80 ml/min) la dosis debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. No se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. (Clcr < 50 ml/min).

Niños y adolescentes: No ha sido estudiado en esta población. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y no debe emplearse utilizarse en este grupo de edad.

## FORMA DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

Uso intramuscular: El contenido de una ampolla (2 mL) debe ser administrado por inyección lenta y profunda en el músculo.

Uso intravenoso:

- Infusión intravenosa: El contenido de una ampolla (2 mL) debe diluirse en un volumen de 30 a 100 mL de solución salina, glucosada o Ringer lactato, y se debe administrar por perfusión lenta durante 10-30 minutos.
- Bolus intravenoso: si se requiere, el contenido de una ampolla (2mL) puede administrarse en bolus intravenoso lento, administrado en un tiempo no inferior a 15 segundos.

### 4.4. Farmacocinética

Puede administrarse por vía IV e IM. Tras la administración IM las concentraciones máximas se alcanzan a los 20 minutos (rango de 10 a 45 minutos).

Al igual que el resto de AINEs, presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (99%), lo que condiciona el uso de los mismos de forma concomitante con fármacos de estrecho margen terapéutico (hipoglucemiantes, warfarina, ácido valproico, etc.), ya que pueden verse desplazados de su unión con proteínas plasmáticas y producir toxicidad a dosis correctas.

La semivida de eliminación es entre 1–2,7 horas. La principal vía de eliminación es la glucuroconjugación seguida de excreción renal.

En ancianos sanos (65 o más años), la exposición fue significativamente más elevada que en voluntarios jóvenes tras dosis única y dosis repetidas administradas por vía oral (hasta un 55%), mientras que no hubo diferencias significativas en la C<sub>max</sub> ni en la T<sub>max</sub>. La semivida de eliminación se prolongó tras dosis única y dosis repetidas (hasta un 48%) y el aclaramiento total aparente se redujo.

### 4.5. Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el hospital.

En general, no existen grandes diferencias en las propiedades analgésicas entre dexketoprofeno y otros AINEs, la elección depende de la toxicidad, ruta de administración, duración de la analgesia y coste.

Características comparadas con otros medicamentos similares						
	Dexketoprofeno	Ketorolaco	Tramadol	Metamizol	Diclofenaco	Paracetamol
Presentación	Ampolla 50 mg/2mL	Ampolla 30 mg/1mL	Ampolla 100 mg/2mL	Ampolla 2g/5mL	Ampolla 75mg/3mL	Vial 1g/100mL
Vías de administración	IM, IV, Bolus	IM, IV, Bolus	IM, IV, SC Bolus	IM, IV	IM	IV
Actividad	Analgésico/ Antiinflamatorio	Analgésico/ Antiinflamatorio	Analgésico Opiáceo	Analgésico/ Antipirético	Analgésico/ Antiinflamatorio	Analgésico/ Antipirético
Efecto máximo	30-45 min	30-50 min	30-60 min	60 min	120 min	45 min
Duración de la acción	8-12 h	6-8 h	4-6 h	8 h	12h	4-6 h

Coste unidad (PVL)	0,95	0,96	0,50	0,25	0,26	1,98
Coste Hospital (IVA y descuentos)	¿?	0,71	0,18	0,18	0,08	2,02

Por sus características de analgésico y antiinflamatorio y posibilidad de administración IM, IV y en bolus, el principal fármaco con el que comparar el dexketoprofeno es ketorolaco.

## 5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

### 5.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Al registrarse en 15 países de la UE por el procedimiento de reconocimiento mutuo, no se dispone del informe EPAR de la EMEA. Tampoco se dispone del informe CEDER de la FDA.

Se realizó una búsqueda bibliográfica bibliográfica en las bases de datos Medline, OVID y IOWA. Para realizar la evaluación del fármaco se han seleccionado únicamente aquellos ensayos clínicos en los que se tratan pacientes con dolor agudo de intensidad moderada a intensa, en los que Dexketoprofeno se administra por vía parenteral, cuyo comparador sea otro analgésico y no placebo. En base a ello se ha recuperado 1 ensayo clínico. No se dispone de revisiones sistemáticas ni de metanálisis publicados.

También se dispone de un ensayo clínico publicado en una revista no indexada en las bases de datos mencionadas (solo se dispone del abstract y de los datos disponibles en los informes de evaluación de otros hospitales) y de 6 ensayos clínicos no publicados de los que únicamente se dispone de comunicaciones a congresos.

Para realizar la evaluación se han tenido en cuenta principalmente los 2 ensayos clínicos publicados, aunque también se han tomado en consideración los 6 abstracts de ensayos clínicos no publicados. En función del tipo de dolor y del comparador pueden agruparse:

- 4 ensayos clínicos en dolor postoperatorio en los que se compara Dexketoprofeno con su racémico **Ketoprofeno** (Hanna MH, Br J Clin Pharmacol 2003; Zippel H, World Congress on pain 2002), con **Diclofenaco** (Miralles F, World Congress on pain 2002) o con **Tramadol** (Peat S, World Congress on pain 2002).
- 3 ensayos clínicos en dolor por cólico renal en los que Dexketoprofeno se compara con **Ketoprofeno** (Debré, World Congress on pain 2002) o **Metamizol** (Sánchez-Carpena, Clin Drug Invest 2003; Sánchez-Carpena, Annual Scientific Meeting Pain Society 2003)
- 1 ensayo clínico en dolor músculo-esquelético en el que se compara dexketoprofeno con **Diclofenaco** (Capriati A, World Congress on pain 2002).

No se ha recuperado ningún ensayo clínico en el que se compare Dexketoprofeno con Ketorolaco, que es el principal fármaco utilizado para el tratamiento por vía parenteral del dolor agudo de moderado a intenso. Las dos razones que justifica este hecho según el laboratorio fabricante son: la retirada de comercialización de Ketorolaco en varios países de la UE (lo que dificultó la realización de estudios multicéntricos europeos) y el hecho de que las Autoridades Sanitarias Españolas desaconsejaron la comparación con Ketorolaco al no considerarse el AINE de referencia en ninguna indicación.

## 5.2. Resultados

### 5.2.1. Resultados de los ensayos clínicos

#### A) Estudios en dolor postoperatorio

El estudio de Hanna es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, en el que se evaluó la eficacia analgésica de la administración de 50 mg IM de dexketoprofeno en comparación con la dosis equivalente de su racémico (Ketoprofeno 100 mg IM), en pacientes con dolor de moderado a intenso sometidos a recambio protésico de cadera (60%) o de rodilla (40%). En el estudio también se incluyó un tercer grupo de tratamiento con placebo. Todos los pacientes recibieron morfina IV con una dosis de carga en bolus de 2 a 5 mg seguida de administración a demanda mediante bomba de PCA. La variable principal del estudio era el consumo total de morfina en 24 horas (CAM) (dosis de carga + bomba de PCA). El grupo tratado con dexketoprofeno presentó una reducción significativa del consumo total de morfina y del tiempo transcurrido hasta la primera demanda de PCA, respecto al grupo control que sólo recibió morfina. En ambos casos los valores obtenidos con dexketoprofeno fueron inferiores a los obtenidos con ketoprofeno, pero sin que existan diferencias estadísticamente significativas. Resultados en tabla 1

**Tabla 1: Hanna MH, Br J Clin Pharmacol 2003.**

<b>Resultados</b>					
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Dexketoprofeno N (58)</b>	<b>ketoprofeno N (56)</b>	<b>Placebo N(54)</b>	<b>Diferencia de medias entre fármacos activos (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Resultado principal</b>					
CAM (mg) en las 24 horas después de la 1ª dosis de medicación	39.1	41.3	64.83	- 2.2 *	ns
- CAM 1 en mg (s.d)	7.5 (7)	7.4 (5.3)	11.8 (9.2)	0.1 (-2.2 a 2.4)	ns
- CAM 2 en mg (s.d)	19.1 (14.9)	19.8 (13.9)	27.6 (15.1)	- 0.7 (-6 a 4.6)	ns
- CAM 3 en mg (s.d)	11.4 (10.0)	13.9 (11.9)	25.2 (16.9)	-2.5 (-6.5 a 1.5)	ns

\* No puede calcularse el IC 95% al no disponer de la desviación estándar en la publicación

El resto de estudios en dolor postoperatorio, del que únicamente se dispone de abstracts, se resumen a continuación (tabla 2)

**Tabla 2: Resumen del resto de estudios en dolor postoperatorio.**

<b>Referencia</b>	<b>N (Tipo de cirugía)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Tratamientos comparados</b>	<b>Duración media</b>	<b>Variables de eficacia</b>	<b>p</b>
Peat S, World Congress on pain 2002	215 Cir. ortopédica	Doble ciego	DKP 50 mg IV/ 6h Tramadol 100 mg IV / 6h	2 dosis 2 dosis	22,7% 27,2% Ahorro de morfina vs placebo	ns
Zippel H, World Congress on pain 2002	252 Cir. ortopédica	Doble ciego	DKP 50 mg / 12 h IV Ketoprofeno 100 mg / 12h IV	2 días 2 días	SAPID <sub>0,25-6H</sub> 311 SAPID <sub>0,25-6H</sub> 326	ns
Miralles F, World Congress on pain 2002	323 Cir. ginecológica	Doble ciego	DKP 25 mg IM /8h DKP 50 mg IM /8h Diclofenaco 75 mg IM /8h	2 dosis	14,8 % 44,9 % 58,4 % Ahorro de morfina vs placebo	ns

## B) Estudios en dolor por cólico renal

Los tres estudios disponibles se realizaron con DKP 25mg y 50 mg por vía IM e IV (tanto en perfusión continua como en bolus), en comparación con ketoprofeno 100 mg y metamizol 2g. No se utilizó un grupo control con placebo por razones éticas. En todos los ensayos DKP mostró la misma eficacia que ketoprofeno o Metamizol.

- En el ensayo de Sánchez-Carpena publicado (tabla 3), se evaluó la eficacia analgésica de dos dosis de DKP (25mg y 50 mg) por vía IM, en comparación con la dosis equivalente de Metamizol (2g). Las variables de eficacia principales fueron SPID (la suma de las diferencias relativas al nivel basal de la intensidad del dolor a los 15, 30, 45 min y 1, 2, 4, y 6h de la administración utilizando una escala verbal categórica de dolor), SAPID (igual que SPID pero utilizando una escala visual análoga del dolor) y TOTPAR (puntuación total de alivio del dolor obtenida en la correspondiente escala verbal categórica de dolor en el intervalo de 15 min a 6h después de la administración). Para el cálculo de dolor en el intervalo se consideró como clínicamente significativa una diferencia de 2 unidades en el SPID. Las variables secundarias fueron: máxima diferencia de intensidad dolorosa ( $PID_{max}$ ), máximo alivio del dolor ( $PAR_{max}$ ), tiempos transcurridos hasta conseguir el  $PID_{max}$  y el  $PAR_{max}$ , número de pacientes que consiguieron el  $PAR_{50\%}$  y media de tiempo transcurrido hasta obtener el  $PAR_{50\%}$ , duración de la analgesia, número de pacientes que requirieron medicación de rescate y tiempo hasta el rescate, y finalmente la evaluación global de la eficacia analgésica realizada por el paciente.

No se observó una relación dosis-efecto en los grupos de DKP. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento en ninguna de las variables principales del estudio. En las variables secundarias, las diferencias de intensidad del dolor durante la primera hora de tratamiento fueron superiores para los dos grupos de DKP en comparación con el grupo que recibió Metamizol, pero únicamente fueron estadísticamente significativas a los 15 y 30 minutos. El tiempo hasta la obtención del  $PAR_{50\%}$  (disminución del dolor  $\geq 50\%$ ) fue significativamente inferior para los dos grupos de DKP en comparación con Metamizol (15min vs 30min;  $p=0.007$ ). Tampoco se observaron diferencias en efectos adversos excepto reacciones en punto de inyección.

**Tabla 3: Sánchez-Carpena, Clin Drug Invest 2003;23(2):139-52**

- <u>Nº de pacientes</u> : 333 pacientes con diagnóstico de cólico renal, con dolor moderado/severo (VAS>40).
- <u>Diseño</u> : Ensayo clínico fase III, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado
- <u>Tratamiento</u> : 3 brazos (DKP 25mg IM; DKP 50 mg IM; Metamizol 2g IM) → una dosis de tratamiento. No se dispone de datos sobre la medicación de rescate utilizada.
- <u>Pérdidas</u> : ¿?
- <u>Tipo de análisis</u> : No se realiza análisis por intención de tratar (ITT)

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	DKP 25 mg N = 104	DKP 50 mg N = 101	Metamizol 2g N = 97	Diferencia de medias entre DKP 25mg y Metamizol	Diferencia de medias entre DKP 50 mg y Metamizol	p**
<b>Resultado principal*</b>						
- SPID media (sd)	8.3 (6)	8.7 (6.4)	8.1 (6)	0.2 (-1.5 a 1.9)	0.6 (-1.1 a 2.3)	ns
- SAPID media (sd)	252.6 (182.7)	258.9 (185.1)	244.5 (168.4)	8.1 (-41 a 57)	14.4 (-35 a 64)	ns
- TOTPAR media (sd)	14.4 (8.2)	15.1 (8.5)	14.2 (8.2)	0.2 (-2.1 a 2.5)	0.9 (-1.4 a 3.2)	ns

- En el ensayo de Debré, con diseño de no-inferioridad, se evaluó la eficacia analgésica en el tratamiento del cólico renal de DKP 50 mg/12h IV en comparación con ketoprofeno 100 mg/12h IV, ambos en infusión de 30 minutos. Los dos fármacos fueron equivalentes en lo que se refiere a diferencias de intensidad del dolor con el tiempo.
- En otro estudio también de Sánchez-Carpena se evaluó la eficacia analgésica de DKP a dosis de 25mg y 50 mg por vía IV (bolus) seguido de 25mg/8h de Dexketoprofeno vía

oral (3dosis) comparado con una dosis de Metamizol oral 575mg/8h. Los resultados de las variables principales del estudio (SAPID, SPID, TOTPAR-6h) fueron similares entre DKP 50 mg y Metamizol, y superiores a DKP 25mg. Las diferencias en la intensidad del dolor y el alivio del dolor resultaron estadísticamente significativas a favor de DKP a dosis de 25 y 50 mg frente a Metamizol 2g a los 10 minutos de la administración, pero no después. El porcentaje de pacientes con VAS < 30 mm (pacientes aliviados de dolor) a lo largo del período postratamiento fue estadísticamente superior para DKP 50 mg frente a Metamizol 2 g a los 20 y 30 minutos del inicio del tratamiento, pero no posteriormente. En los pacientes en los que se valoró la continuación del tratamiento por vía oral no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, valorando la intensidad del dolor con las escalas VAS y verbal, aunque los valores fueron superiores para Metamizol. Únicamente en los pacientes con VAS > 30 mm la media de intensidad dolorosa fue superior y estadísticamente significativa para los pacientes tratados con Metamizol 575mg respecto a los tratados con DKP 25mg.

### C) Estudios en dolor músculo-esquelético

El ensayo de Capriati es un ensayo de no-inferioridad para evaluar la eficacia de DKP 50 mg IM en comparación con Diclofenaco 75mg IM, en dolor lumbar agudo de intensidad moderada a severa (VAS>50mm). Los resultados de la variable principal SAPID<sub>0-6h</sub> fueron similares en ambos grupos y también lo fueron la diferencia máxima de intensidad del dolor (PID<sub>max</sub>) y el tiempo en alcanzarla (tabla 4)

<b>Tabla 4. Dolor músculo-esquelético</b>						
Referencia	N	Método	Tratamientos comparados (dosis/día)	Duración media	Variables de eficacia	p
Capriati A, World Congreso on pain 2002	370	Doble ciego	<b>DKP</b> 50 mg/12h IM <b>Diclofenaco</b> 75mg/12h IM	2 días 2 días	SAPID <sub>0-6h</sub> 295.6 SAPID <sub>0-6h</sub> 284.2	NS

#### 5.2.2. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados.

De todos los ensayos disponibles, se valora la validez y la utilidad práctica de los resultados del ensayo clínico de *Hanna et al*, ya que es el único del que se dispone de la publicación. Del resto únicamente se dispone de comunicaciones y no es posible evaluar este aspecto.

##### - Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios

Los pacientes fueron aleatorizados, pero no se especifica el método utilizado. Hay una elevada tasa de pérdidas que se especifican, pero no se realiza análisis por intención de tratar. Los grupos iniciales son comparables entre si en lo que respecta a las variables demográficas e intensidad del dolor.

##### - Relevancia clínica de los resultados:

En este estudio se demuestra la eficacia de DKP en analgesia balanceada, pero sólo como ahorro de morfina. La intensidad del dolor fue igual que con morfina sola y los efectos secundarios derivados de una mayor dosis de morfina tampoco fueron significativos.

### 5.3. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No se dispone de revisiones sistemáticas Ni de meta-análisis publicados

### 5.4. Evaluación de fuentes secundarias

- Guías de práctica clínica:  
No se disponen.
- Evaluaciones previas por organismos independientes:
  - **A nivel nacional:**
    - **Hospital Son Dureta:** No se incluyó en la GFT (categoría B-1) ya que para el dolor agudo moderado-intenso y por vía parenteral, se dispone de otras opciones en el hospital: Metamizol, Propacetamol y Diclofenaco vía IM. Además mencionana que “los estudios disponibles no muestran ventajas de eficacia respecto a dichos fármacos. Respecto a Ketorolaco no hay estudios disponibles y presenta similares limitaciones que duración de tratamiento” Consideran que con el arsenal terapéutico actual ya se cubren bien las necesidades en el hospital y dado el especial interés en probar su manejo práctico, proponen al Servicio de Urgencias que realizen un estudio con aproximadamente 100 pacientes y que evalúen la eficacia/seguridad del fármaco para presentarlo luego en su comisión.
    - **Hospital Gregorio Marañón:** “Se aprueba para analgesia postoperatoria y dolor agudo en urgencias. Sólo se administrará dos días, en la fase más intensa de dolor. Siendo poca la variabilidad disponible de analgésicos para la vía intravenosa, podría incluirse en la guía del hospital, con esta limitación (máximo 6 dosis- paciente) y al igual que el ketorolaco nunca administrar vía oral más de 5 días. Una vez dado el alta por la UDA, el paciente volverá a tomar su analgésicos habituales pudiéndose sustituir por cualquier otro AINE oral, que tolere el paciente, preferentemente diclofenaco, naproxeno o ibuprofeno, para no evadir la política de prescripción de genéricos. Además se podría retirar de la guía el ketoprofeno y el Ketorolaco en sus presentaciones orales y parenterales”.
    - **Hospital Virgen del Rocío:** La baja calidad de las evidencias disponibles, así como la necesidad de abordar la analgesia postoperatoria en su conjunto aconsejarían la siguiente propuesta: **No incluir el medicamento** y solicitar que el servicio de anestesia del HRT realice un protocolo considerando todas las opciones terapéuticas de mórficos y AINEs con disponibilidad parenteral, teniendo en cuenta el protocolo ya existente en HG, por si fuera posible unificarlo
  - **Opiniones de expertos:** no se valoró
  - **Otras fuentes:** no se valoró

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 6.1. Descripción de los efectos secundarios más significativos (por frecuencia o gravedad)

En la tabla 6 se tabulan los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados con la administración parenteral de DKP en los ensayos clínicos, según información de ficha técnica, y se clasifican en función del órgano y sistema afectado y de su frecuencia:

**Tabla 5: Efectos secundarios notificados para DKP parenteral (según ficha técnica)**

ORGANO / SISTEMA	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (0,1-1%)	Raras (0,01-0,1%)	Muy raras / Casos aislados (<0,01%)
Sangre y sistema linfático	---	Anemia	---	Neutropenia, trombocitopenia
Sistema inmunológico	---	---	---	Reacción anafiláctica, incluyendo shock anafiláctico
Metabolismo y nutrición	---	---	Hiperglicemia, hipoglicemia, Hipertrigliceridemia, anorexia	---
Psiquiátricos	---	Insomnio	---	---
Sistema nervioso	---	Cefalea, mareo, somnolencia	Parestesia, síncope	---
Oculares	---	Visión borrosa	---	---
Oído y laberinto	---	---	Tinnitus	---
Cardíacos	---	---	Extrasístole, taquicardia	---
Vasculares	---	Hipotensión, sofocos	Hipertensión, tromboflebitis superficial	---
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	---	---	Bradipnea	Broncoespasmo, disnea
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis, sequedad de boca	Úlcera péptica, úlcera péptica con hemorragia o úlcera péptica con perforación (ver 4.4)	Pancreatitis
Hepatobiliares	---	---	Ictericia	Daño hepatocelular
Piel y tejido subcutáneo	---	Dermatitis, prurito, rash, sudoración incrementada	Urticaria, acné	Síndrome de Steven Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), edema angioneurótico, edema facial, reacciones de fotosensibilidad
Músculo-esqueléticos y tejido conjuntivo	---	---	Rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, dolor lumbar	---
Trastornos renales y urinarios	---	---	Poliuria, dolor renal, cetonuria, proteinuria	Nefritis o síndrome nefrótico
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	---	---	Alteraciones menstruales, alteraciones prostáticas	---
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de inyección	Pirexia, fatiga, dolor, sensación de frío, reacciones en el lugar de inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia	Escalofríos, edema periférico	---
Exploraciones complementarias	---	---	Análítica hepática anormal	---

Otras reacciones adversas que podrían presentarse ya que se han observado para otros AINEs y pueden estar asociadas a los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas son: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo, y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica, raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

## 6.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos.

En los ensayos clínicos comparativos con los otros AINEs, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de aparición de efectos adversos, siendo la mayoría de ellos de tipo gastrointestinal (náuseas y vómitos) y dolor en el lugar de inyección. No obstante el tamaño de muestra de los ensayos no estaba calculado para detectar diferencias en efectos adversos

Según información del laboratorio derivada del análisis por separado de todos los acontecimientos hemorrágicos de todos los estudios, no se encontró un aumento del riesgo de



sangrado con DKP en comparación con el resto de comparadores activos (Ketoprofeno y Diclofenaco. Se excluye Tramadol por no tener efecto sobre la agregación plaquetaria), ni tampoco hubo un aumento significativo del riesgo hemorrágico en los pacientes con dolor postoperatorio que recibieron una HBPM (ver tablas 6 y 7).

**Tabla 6: Riesgo hemorrágico en pacientes con dolor postoperatorio**

	DKP (n=419)	Comparadores activos* (N=265)	RR (IC95%)	RAR (IC95%)	p	NNH (IC95%)
Nº pacientes (%) con al menos un acontecimiento adverso hemorrágico**	50 / 419 (11,9%)	31 / 265 (11,7%)	1,02 (0,67 a 1,55)	- 0,2% (-5 a 5)	ns	---
Nº pacientes (%) con al menos una reacción adversa hemorrágica	16 / 419 (3,8%)	15 / 265 (5,7%)	0,68 (0,34 a 1,34)	1,8% (-1 a 5)	ns	---

\* Comparadores activos: Ketoprofeno y Diclofenaco.

\*\* Acontecimientos adversos hemorrágicos: anemia, hematemesis, hemorragia en el lugar de inyección, hematoma en el punto de inyección.

**Tabla 7: Riesgo hemorrágico en pacientes con dolor postoperatorio en tratamiento con HBPM**

Nº pacientes con al menos un acontecimiento adverso hemorrágico**	DKP (n=419)	Comparadores activos* (N=265)	RR (IC95%)	RAR (IC95%)	p	NNH (IC95%)
Con anticoagulants (%)	34 / 304 (11,2%)	20 / 204 (9,8%)	1,14 (0,68 a 1,93)	- 1,4% (-7 a 4)	ns	---
Sin anticoagulantes (%)	16 / 115 (13,9%)	11 / 61 (18,0%)	0,77 (0,38 a 1,56)	4,1% (-7 a 16)	ns	---

\*Comparadores activos: Ketoprofeno y Diclofenaco.

\*\* Acontecimientos adversos hemorrágicos: anemia, hematemesis, hemorragia en el lugar de inyección, hematoma en el punto de inyección.

### 6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad

Se dispone de dos estudios sobre Hemorragia Digestiva Alta asociada a la utilización de AINEs, uno de Laporte JR et al (Drug Safety 2004;27(6):411-20) y otro de Melero MJL et al (Rev Esp Enferm Dig 2002; 94(1):13-18). También se dispone de dos Butlletí Groc del Institut Català de Farmacología, uno de ellos sobre AINEs y Hemorragia Digestiva Alta, (2004;17(3):9-11) y el otro sobre seguridad de Ketorolaco (1994;7(4):11-3).

- **Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X et al. Hemorragia digestiva alta asociada a la utilización de AINE: Fármacos nuevos en comparación con los clásicos. Drug Safety 2004;27(6):411-20.**

Estudio multicéntrico de casos y controles en diversos hospitales españoles e italianos sobre el sangrado gastrointestinal del tracto superior asociado con el uso de AINEs. El riesgo de este efecto adverso asociado con el uso de cualquier AINE en la semana anterior a que ocurra fue de 8.2 (IC95%: 7.1-9.5). En la siguiente tabla se especifica el riesgo por AINE y dosis:

**Tabla 8: Riesgo de HDA por AINEs y analgésicos**

Fármaco	Odds Ratio (IC95%)	Riesgo atribuible en la población (%)*
Ketorolaco	24.7 (8.0-77.0)	1.1
	≤10 mg/d 24.9 (4.6-134.7)	
	>10 mg/d 23.0 (4.5-117.5)	
Piroxicam	15.5 (10.0-24.2)	4.0
	≤20 mg/d 12.2 (7.4-20.2)	
	>20 mg/d 31.7 (11.8-85.4)	

<b>Ketoprofeno</b>		10.0 (3.9-25.8)	
	<200 mg/d	4.8 (1.6-14.5)	0.5
	≥200 mg/d	119.4 (10.8-1320.7)	
<b>Naproxeno</b>		10.0 (5.7-17.6)	
	≤750 mg/d	7.6 (3.5-16.2)	1.7
	>750 mg/d	13.4 (5.4-33.3)	
<b>Indometacina</b>		10.0 (4.4-22.8)	
	≤50 mg/d	4.6 (1.2-16.8)	0.9
	>50 mg/d	13.7 (4.8-38.8)	
<b>Aspirina</b>		8.0 (6.7-9.6)	
	≤500 mg/d	7.1 (5.8-8.7)	18.5
	501- 1499 mg/d	13.4 (9.2-19.6)	
	≥1500 mg/d	14.6 (7.2-29.6)	
<b>Rofecoxib</b>		7.2 (2.3-23.0)	0.3
<b>Meloxicam</b>		5.7 (2.2-15.0)	0.4
<b>Dexketoprofeno</b>		<b>4.9 (1.7-13.9)</b>	
	<50 mg/d	<b>2.3 (0.5-11.6)</b>	<b>0.5</b>
	≥50 mg/d	<b>18.5 (2.4-139.2)</b>	
<b>Diclofenaco</b>		<b>3.7 (2.6-5.4)</b>	
	<75 mg/d	<b>1.8 (1.0-3.1)</b>	<b>2.6</b>
	75-149 mg/d	<b>4.2 (2.3-7.6)</b>	
	≥150 mg/d	<b>18.2 (6.8-48.7)</b>	
<b>Nimesulida</b>		3.2 (1.9-5.6)	
	<200 mg/d	3.0 (1.6-5.5)	1.2
	≥200 mg/d	7.0 (2.2-22.7)	
<b>Ibuprofeno</b>		3.1 (2.0-4.9)	
	<1200 mg/d	2.1 (1.2-3.8)	1.5
	1200-1799 mg/d	8.5 (2.7-27.1)	
	≥1800 mg/d	33.0 (4.2-258.4)	
<b>Metamizol</b>		<b>1.9 (1.4- 2.6)</b>	<b>2.0</b>
<b>Aceclofenaco</b>		1.4 (0.6-3.3)	
	≤100 mg/d	1.4 (0.5-4.1)	---
	>100 mg/d	2.3 (0.5-10.7)	
<b>Clonixinato de lisina</b>		1.3 ( 0.7-2.6)	---
<b>Paracetamol</b>		<b>1.2 (1.0-1.5)</b>	
	≤650 mg/d	<b>0.9 (0.7-1.2)</b>	---
	651-1949 mg/d	<b>1.8 (1.3-2.4)</b>	
	≥1950 mg/d	<b>1.5 (0.9-2.6)</b>	

Encontraron que en nuestro medio el uso de AINE da lugar a 152 casos de HDA por millón de habitantes y año, y que el riesgo depende sobre todo del fármaco y de su dosis, así como de la comorbilidad y de los fármacos concomitantes.

El estudio confirma los riesgos elevados ya conocidos asociados a Ketorolaco, piroxicam, indometacina, ketoprofeno, naproxeno y AAS (no cardiovascular), e indica que incluso a dosis bajas estos fármacos se asocian a riesgos elevados de HDA. En cambio, los riesgos de los analgésicos son mucho menores que los de los AINE. Aceclofenaco e Ibuprofeno se asocian a riesgos moderados y Dexketoprofeno, Meloxicam y Rofecoxib a riesgos intermedios.

En este estudio se encuentra una gran variabilidad para el riesgo en función de la dosis para casi todos los fármacos excepto para Ketorolaco (independiente de dosis). Dexketoprofeno a dosis altas (>50 mg/día, que suelen ser las dosis utilizadas en la práctica) se comporta de igual forma que Ketorolaco.

- Melero MJL, Burillo JMT, Marcet AZ, et al. Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Rev Esp Enferm Dig 2002; 94(1):13-18

<b>Tabla 9: Incidencia de HDA por AINEs</b>	
<b>Fármaco</b>	<b>Incidencia/1000hab</b>
Aceclofenac	1.73
Meloxicam	2.17
Naproxen	3.09
Ibuprofen	3.23
Nabumetone	3.82
<b>Dexketoprofen</b>	<b>4.98</b>
Ketoprofen	5.11
<b>Diclofenac</b>	<b>7.0</b>
Piroxicam	10.29
Niflumic	11.18
Tenoxicam	11.22
Indomethacin	23.17
<b>Ketorolac</b>	<b>25.78</b>

- **Opiniones de expertos:**

Se dispone de una carta electrónica de Laporte JR de diciembre 2004 en e-fármacos (portal de discusión sobre medicamentos disponible en [www.essentialdrugs.org/efarmacos/](http://www.essentialdrugs.org/efarmacos/)) acerca del uso de AINEs por vía parenteral. En ella puede leerse:

“Desde su comercialización, el ketorolaco ha mostrado mayor toxicidad que otros AINE, sobre todo en términos de hemorragia gastrointestinal y de insuficiencia renal, en particular en pacientes de edad avanzada. La causa de esta mayor toxicidad podría residir en una dosis desproporcionadamente alta, en una curva dosis-respuesta con una pendiente muy marcada (lo que se traduce en grandes diferencias de intensidad de los efectos por modificaciones mínimas de la dosis, y en consecuencia en mayores riesgos en conjuntos de pacientes, porque la variabilidad interindividual unida a una elevada pendiente de esta curva implica mayor variabilidad de la respuesta, y en consecuencia de efectos indeseados). Una larga discusión entre los países de la UE dio lugar a una de las divisiones más agudas que se recuerdan en la EMEA: la mitad de los países lo aprobaron, y la otra mitad o bien no lo aprobaron o bien lo retiraron del mercado. Los estudios fármacoepidemiológicos sobre su toxicidad gastrointestinal y renal han revelado de manera repetida que el ketorolaco se asocia a una toxicidad mayor que la de otros AINE. Datos no publicados recogidos en España (uno de los países que lo mantuvo en el mercado, sin razones para ello), indican que la mayoría de los usuarios de ketorolaco lo toman durante semanas o meses, cuando la ficha técnica limita su uso a unos pocos días”.

- **Otros posibles efectos adversos provenientes de comunicaciones de casos o estimables del efecto de clase**

Otras reacciones adversas que podrían presentarse ya que se han observado para otros AINEs y pueden estar asociadas a los inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas son: meningitis aséptica, la cual predominantemente podría ocurrir en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo, y reacciones hematológicas (púrpura, anemias aplásica y hemolítica, raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

## 7. AREA ECONOMICA

**7.1. Coste tratamiento /día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.** Comparación con la terapia de referencia a dosis habituales.

<i>Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s</i>						
	<b>Medicamentos</b>					
	<b>DKP</b>	<b>Ketorolaco</b>	<b>Tramadol</b>	<b>Metamizol</b>	<b>Diclofenaco</b>	<b>Paracetamol</b>
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	0,71	0,71	0,18	0,18	0,08	2,02
<b>Posología</b>	c/ 8 – 12h	c/ 6 – 8h	c/ 6 – 8h	c/ 6 – 8h	c/ 24h	c/ 6 – 8h
<b>Coste día en euros (media)</b>	1.42 a 2.13 (1.78)	2.13 a 2.84 (2.49)	0.54 a 0.72 (0.63)	0.54 a 0.72 (0.63)	0.08	6.06 a 8.08 (7.07)

Coste incremental respecto a la terapia de referencia:

Si se considera Ketorolaco como terapia de referencia, el utilizar DKP en su lugar tiene un coste incremental por día de tratamiento de entre 0 euros y 1.42 euros, en función de la posología utilizada (media 0.71 euros)

### **7.2. Coste Eficacia Incremental. Estudios publicados.**

No se conocen estudios farmacoeconómicos publicados.

### **7.3. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.**

No se ha evaluado

## **8. AREA DE CONCLUSIONES**

### **8.1. Resumen de los aspectos más significativos.**

Dexketoprofeno trometamol (DKP) es un AINE de administración parenteral (IM, IV y en bolus) indicado en el tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso, cuando la administración oral no es apropiada, tal y como sucede en el dolor postoperatorio, por cólico renal y en el dolor lumbar.

No se dispone de ningún ensayo clínico en el que se compare DKP con Ketorolaco, que es el principal fármaco utilizado en el Servicio de Urgencias para el tratamiento vía parenteral del dolor agudo moderado-intenso, y contra el que se justifica la solicitud de DKP. Según datos facilitados por el laboratorio fabricante de DKP, en el plan de desarrollo clínico del fármaco inyectable no se considero la comparación con Ketorolaco por 2 razones: la retirada de comercialización de Ketorolaco en varios países de la UE (lo que dificultaba la realización de estudios multicéntricos europeos) y el hecho de que las Autoridades Sanitarias Españolas desaconsejaron la comparación con Ketorolaco al no considerarse el AINE de referencia en ninguna indicación.

#### **A) Eficacia**

La eficacia de DKP parenteral en los escasos ensayos clínicos disponibles (la mayoría son comunicaciones a congresos con datos insuficientes para realizar un correcto análisis) ha resultado similar a la de otros AINEs de los que se dispone de una mayor experiencia de uso como es el caso de Diclofenaco, Metamizol o Tramadol, tanto en dolor postoperatorio como en dolor cólico. Una posible ventaja de DKP es la posibilidad de administración tanto por vía IV como IM, que no se dispone con Diclofenaco, pero si con Metamizol. Los resultados que muestran una tendencia de DKP a un inicio de acción más rápido deberán ser confirmados en estudios posteriores. Además, la repercusión clínica de esta posible ventaja queda anulada en la mayoría de dolores postoperatorios, donde se tiende a utilizar analgesia balanceada.

## **B) Seguridad**

En dos estudios de hemorragia digestiva alta relacionada con la administración de AINEs se confirman los riesgos elevados ya conocidos asociados a Ketorolaco, piroxicam, indometacina, ketoprofeno, naproxeno y AAS (no cardiovascular), e indican que incluso a dosis bajas estos fármacos se asocian a riesgos elevados de HDA. Aceclofenaco e Ibuprofeno se asocian a riesgos moderados y Dexketoprofeno, Meloxicam y Rofecoxib a riesgos intermedios.

Se observa una gran variabilidad para el riesgo en función de la dosis para casi todos los fármacos excepto para Ketorolaco (independiente de dosis).

Los datos concretos de OR correspondientes a Ketorolaco y a DKP son: Ketorolaco 24.7 (IC95%: 8.0 a 77.0) ; DKP 4.9 (IC95%: 1.7 a 13.9), si DKP  $\geq$  50 mg/día 18.5 (IC95%:2.4-139.2)

La elevada toxicidad de ketorolaco ya fue objeto de polémica en los años noventa, y los estudios epidemiológicos también han indicado repetidamente que se asocia a un riesgo elevado de HDA. Los estudios fármacoepidemiológicos sobre su toxicidad gastrointestinal y renal han revelado de manera repetida que el ketorolaco se asocia a una toxicidad mayor que la de otros AINE. Datos no publicados recogidos en España (uno de los países que lo mantuvo en el mercado, sin razones para ello), indican que la mayoría de los usuarios de ketorolaco lo toman durante semanas o meses, cuando la ficha técnica limita su uso a unos pocos días. Es preciso recordar que la mitad de los países de la UE no han permitido su comercialización.

## **C) Área económica**

Se ha considerado la comparación de DKP con Ketorolaco, principal fármaco utilizado en el Servicio de Urgencias para el tratamiento vía parenteral del dolor agudo moderado-intenso y contra el que se justifica la solicitud de DKP. El precio de adquisición de ambos medicamentos es el mismo. En función de la posología utilizada, el coste incremental diario por paciente en el que se sustituya Ketorolaco por DKP oscila entre 0 euros y 1.42 euros (media 0.71 euros).

## **9. BIBLIOGRAFIA**

1. Ficha técnica Enantyum ®. Laboratorios Menarini.
2. Queralt M. Fichas de evaluación: Dexketoprofeno Trometamol. El Farmacéutico Hospitales 2004;157:16-22.
3. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X et al. Hemorragia digestiva alta asociada a la utilización de AINE: Fármacos nuevos en comparación con los clásicos. Drug Safety 2004;27(6):411-20.
4. Anónimo. Antiinflamatorios no esteroideos y hemorragia digestiva. Butlletí Groc - Institut Català de Farmacologia 2004;17(3):9-11.
5. Informe evaluación gregorio marañón
6. Informe evaluación virgen rocío
7. Anónimo. De nuevo Ketorolac. Butlletí Groc – Institut Català de Farmacologia 1994;7(4):11-3.
8. 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(2): 126-133.
9. Zippel H, Artigas R, Bertolotti M, et al. Safety and efficacy of repeated doses of dexketoprofen trometamol I.V. in the management of post-orthopaedic surgical pain. 10th World Congress on Pain, IASP. August 17-22, 2002. San Diego, California. 944-P21.
10. Peat S, Paredes I, Berlotti M, et al. Dexketoprofen trometamol versus tramadol in the relief of pain following major orthopaedic surgery. 10th World Congress on Pain, IASP. August 17-22, 2002. San Diego, California. 945-P215.
11. 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. August 17-22,2002. San Diego, California. 952-P222.