

DEXKETOPROFENO / TRAMADOL

Moreno Perulero ML, Pérez Serrano R
Servicio de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Ciudad

La coformulación dexketoprofeno/tramadol es una asociación de analgésicos indicada para el tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso a corto plazo. Ha mostrado, con diferencias estadísticamente significativas, mayor eficacia que la monoterapia con tramadol o dexketoprofeno. Sin embargo, su eficacia no es mayor que la de otros analgésicos de uso habitual, y deben valorarse los riesgos tanto del uso de AINE como del opioide. Existe una particular preocupación por el elevado consumo de tramadol, especialmente en tratamientos prolongados.

CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO

La primera asociación de dexketoprofeno con tramadol comercializada en España se ha autorizado **únicamente** para el tratamiento sintomático **a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso** en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno (1).

Cada comprimido contiene:

- 25 mg de dexketoprofeno, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizado como analgésico a la dosis máxima recomendada. Debe resaltarse que su mecanismo de acción es común al del resto de AINE y que por tanto no debe combinarse su uso con otros AINE, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxib).
- 75 mg de tramadol, analgésico opioide de acción central. Conforme a las equivalencias de potencia descritas en ficha técnica, la dosis se corresponde con 7,5-12,5 mg de morfina.

En la indicación autorizada la dosis recomendada es de un comprimido al día. Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas (máximo 3 comprimidos al día), hasta un **máximo de 5 días**. Después se puede considerar el cambio a un analgésico en monoterapia, según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

La administración concomitante no modifica los parámetros farmacocinéticos. El dexketoprofeno alcanza concentraciones máximas aproximadamente a los 30 minutos y tiene una semivida de eliminación de 1,65 horas. En el caso del tramadol los tiempos son más prolongados (1,6-2 horas y 6 horas, respectivamente).

EFICACIA ANALGÉSICA

La combinación dexketoprofeno/tramadol ha mostrado ser eficaz en el alivio del dolor postquirúrgico moderado-intenso **tras artroplastia total de cadera** (2) y **tras histerectomía abdominal** (3), en dos estudios fase III, de dosis simple y múltiple, doble ciego, aleatorizados, de grupos paralelos, comparativos frente a placebo y frente a la monoterapia con tramadol 100 mg y dexketoprofeno 25 mg. Ambos estudios

son de corta duración e incluyen un número limitado de pacientes (n=641 y 606, respectivamente). La variable principal de eficacia en ambos fue la diferencia en la intensidad del dolor a las 8 horas de la primera dosis (**SPID8; Sum of Pain Intensity Differences**), para la cual no se ha establecido la diferencia mínima que se considera clínicamente relevante.

Una revisión sistemática *Cochrane* del año 2016, que incluye además de los dos estudios anteriores uno en pacientes con dolor **tras extracción del tercer molar**, compara de forma agrupada el porcentaje de pacientes que alcanzan al menos un 50% de alivio del dolor a las 6 horas tras una única dosis, obteniéndose los siguientes resultados:

- Dexketoprofeno/tramadol (25/75 mg) 66% (61%-72%)
- Dexketoprofeno (25 mg) 53% (48%-57%)
- Tramadol (75-100 mg) 45% (25%-54%)
- Placebo 32% (10%-41%)

La revisión concluye que la asociación proporciona un buen grado de analgesia de larga duración y que la magnitud del efecto es comparable a la de otros analgésicos disponibles (4).

Precisamente para poner en valor la eficacia de la combinación respecto a otros analgésicos orales a dosis única en dolor posquirúrgico, a falta de estudios comparativos directos, resulta útil otra revisión *Cochrane* actualizada en 2015, que utiliza como variables el porcentaje de pacientes con alivio de dolor superior al 50% a las 4-6 horas (**tabla 1**). Aunque el porcentaje de respondedores de dexketoprofeno/tramadol es alto, la respuesta a placebo es más alta que la media y el NNT (número necesario de pacientes a tratar para conseguir alivio de dolor atribuible al medicamento) tiene un valor peor que el de otros analgésicos como ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco (5).

Tabla 1: Resultados analgésicos en dosis única tras dolor posquirúrgico (5)

| <i>Principio activo</i> | <i>Dosis (mg)</i> | Reducción del dolor > 50% a las 4-6 horas | | |
|-------------------------|-------------------|---|----------------|----------------------|
| | | <i>Tratamiento</i> | <i>placebo</i> | <i>NNT</i> |
| Dexketoprofeno/tramadol | 25/75 | 66% | 32% | 3,0 (2,5-3,7) |
| Dexketoprofeno | 20-25 | 57% | 15% | 3,3 (2,4-4,5) |
| Diclofenaco | 50 | 64% | 17% | 2,1 (1,9-2,5) |
| Naproxeno | 500-550 | 51% | 15% | 2,7 (2,2-3,3) |
| Ibuprofeno | 400 | 52% | 11% | 2,5 (2,4-2,6) |
| Ibuprofeno/codeína | 400/26-50 | 64% | 18% | 2,2 (1,8-2,6) |
| Ibuprofeno/paracetamol | 200/500 | 69% | 6% | 1,6 (1,5-1,8) |
| Paracetamol | 500 | 61% | 32% | 3,6 (3,2-4,1) |
| Paracetamol/codeína | 600-650/60 | 43% | 17% | 3,9 (3,3-4,7) |
| Paracetamol/oxicodona | 350/10 | 51% | 13% | 2,7 (2,4-3,1) |

RIESGOS

En los estudios clínicos, de hasta 5 días de duración, los efectos adversos han afectado sólo a uno de cada 10 pacientes, y en su mayor parte han consistido en náuseas (leves-moderadas), vómitos o somnolencia. En todo caso cabe esperar que el perfil de reacciones adversas sea similar al que presentan los principios activos por separado:

- Tramadol (6): mareo y náuseas (muy frecuentes); cefalea, somnolencia, estreñimiento, sequedad de boca, vómitos, hiperhidrosis y fatiga (frecuentes).
- Dexketoprofeno (7): náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y dispepsia (frecuentes).

La prescripción de dexketoprofeno debe valorarse teniendo en cuenta los riesgos gastrointestinal, cardiovascular y renal, característicos de los AINE. Aunque el tramadol presenta un riesgo de depresión respiratoria menor que los opioides mayores, presenta riesgos asociados a una farmacocinética sujeta a una variabilidad interindividual poco predecible (toxicidad por metabolización rápida, eliminación más lenta en ancianos), a las diferencias en la sensibilidad a opioides, a su potencial de adicción, y a la medicación concomitante (6,7).

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El **dexketoprofeno**, tanto en monoterapia como asociado a tramadol, no ha mostrado una eficacia analgésica superior al de otros AINE como ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco. Tampoco presenta ventajas en su perfil de seguridad. En todo caso **no se considera un AINE de primera elección vía oral**.

Respecto al consumo de **tramadol**, que se ha incrementado de forma drástica en los últimos años (8), existe preocupación a nivel internacional **por los riesgos de abuso y adicción**. En el año 2014 en el Reino Unido se reclasificó al tramadol como sustancia controlada, en base a los casos registrados de abuso y muerte. El **protocolo de evaluación del dolor agudo y prescripción de opioides del ICSI** recomienda evitar el uso de opioides de acción corta durante más de tres días, y además indica que el paciente debe ser informado sobre los riesgos y beneficios de su uso (9).

Aunque el tramadol puede ser una alternativa a AINE en dolor agudo de moderado a intenso, o como medicación de rescate/escalado, **no parece que su asociación con dexketoprofeno**, en las condiciones de uso autorizadas, **pueda tener una utilidad relevante en la clínica**.

CONCLUSIONES

- 1.** La asociación dexketoprofeno/tramadol a dosis fijas (25/75 mg) ha sido autorizada en España únicamente para el **tratamiento sintomático a corto plazo (máximo 5 días)** del dolor agudo moderado-intenso.
- 2.** Su **eficacia analgésica** en dolor postquirúrgico no es superior a la de otros analgésicos de uso habitual, como el ibuprofeno, el naproxeno o el diclofenaco.
- 3.** Aunque es en general bien tolerada, en su uso deben considerarse los **riesgos** asociados a la utilización tanto de un AINE a dosis máximas, como de un opioide.
- 4.** La combinación **no puede considerarse como avance terapéutico** en el tratamiento del dolor agudo. En la indicación autorizada no se estima que pueda tener una utilidad relevante en la clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Enanplus®. ®.[Fecha de consulta: mayo 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/80925/FichaTecnica_80925.html.
2. McQuay HJ, Moore RA, Berta A, et al.. Randomized clinical trial of dexketoprofen/TRA 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. Br J Anaesth. 2016; 116 (2): 269–76.
3. Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, et al. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. BMC Anesthesiol. 2016; 16:9.
4. Derry S, Cooper TE and Phillips T. Single fixed-dose oral dexketoprofen plus tramadol for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016; issue 9. Art n° CD012232.
5. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults – an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD008659.
6. Ficha técnica Adolonta® 50 mg capsulas duras. ®.[Fecha de consulta: mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/59088/FT_59088.html#4-8.
7. Ficha técnica Dexketoprofeno 25 mg comprimidos recubiertos ®.[Fecha de consulta: mayo 2019]. Disponible en:https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/81517/FT_81517.html#4-8.
8. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Informe AEMSP: [Fecha de consulta: mayo 2019].Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>.
9. Thorson D, Biewen P, Bonte B, et al. Institute for Clinical Systems Improvement ICSI. Acute Pain Assessment and Opioid Prescribing Protocol.Published January 2014. ®.[Fecha de consulta: mayo 2019].

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Ibarra Lorente MI, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo
45071.
I.S.S.N.: 2530-8939