

Eficacia de la Combinación Tramadol/Dexketoprofeno en el Tratamiento del Dolor Agudo Moderado a Severo



“Comparación entre el Tramadol/Dexketoprofeno (TRAM/DKP) y el Tramadol/Paracetamol en el dolor agudo de moderado a severo: Resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego, con placebo y de grupos paralelos con control activo en el modelo de dolor de extracción del tercer molar (estudio DAVID)” (BMJ Open, 2019)⁴

1

Tratamiento inadecuado del dolor moderado a intenso en pacientes posquirúrgicos⁴

La mayoría de los pacientes con dolor posoperatorio agudo moderado a intenso informan un alivio inadecuado del dolor. Los resultados clínicos señalan que el tratamiento ineficiente del dolor se refleja en parámetros tales como el tiempo de recuperación funcional, las complicaciones posquirúrgicas, la cronificación del dolor y la disminución en la calidad de vida. En consecuencia, se asocia con mayores costos derivados de la atención médica.⁴

2

La monoterapia para el tratamiento del dolor no es efectiva⁴

Es difícil lograr el alivio del dolor de forma adecuada solo con monoterapia, por lo que actualmente se acepta la analgesia multimodal como el eje del tratamiento eficaz contra el dolor. La combinación de analgésicos con diversos mecanismos de acción y posibles efectos sinérgicos, tiene la ventaja de cubrir un espectro más amplio de dolor y de utilizar dosis más bajas de componentes en un solo fármaco, lo que mejora la eficacia y minimiza los eventos adversos.⁴

La mayor eficacia analgésica de *TRAM/DKP* resulta de la combinación equilibrada y sinérgica de analgesia central y periférica, complementada con acción antiinflamatoria.⁴

8

TRAM/DKP es eficaz y superior a TRAM/paracetamol para aliviar el dolor agudo moderado a intenso después de procedimientos odontológicos⁴

En el estudio realizado por Gay-Escoda y col. se compararon los tratamientos combinados TRAM/DPK (75/25 mg) y TRAM/paracetamol (75/650 mg). Los investigadores observaron que la combinación TRAM/DKP fue eficaz y superior a TRAM/paracetamol para aliviar el dolor agudo moderado a intenso después de la extirpación quirúrgica del tercer molar inferior impactado, **con un inicio de acción más rápido, analgesia mayor y más duradera, y un perfil de seguridad favorable.**⁴

7

Buen perfil de seguridad⁴

El DKP tiene un perfil de seguridad favorable similar al de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) de nueva generación; de igual manera, el TRAM tiene mejor tolerancia al compararlo con otros opioides. La combinación TRAM/DKP tuvo un perfil de seguridad similar a la combinación TRAM/paracetamol.⁴

6

3

Rápido inicio de acción analgésica de dexketoprofeno⁴

La acción rápida es una característica importante para un analgésico destinado a ser utilizado en el tratamiento del dolor agudo. El dexketoprofeno (DKP) es un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), con eficacia analgésica y antiinflamatoria comprobada. Es tan efectivo como la dosis doble de ketoprofeno racémico, pero con un inicio más rápido de analgesia. Ya que su formulación es como sal de trometamol, **tiene mayor biodisponibilidad** en comparación con el fármaco libre. La rápida disolución y absorción ($t_{\text{máx}}$ entre 0.25 y 0.75 horas) aseguran un alivio del dolor también rápido, lo que es importante a la hora de tratar el dolor agudo.⁴

4

Efectos centrales y periféricos del tramadol⁴

El tramadol (TRAM), un agonista de los receptores opioides μ e inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, es un analgésico de acción central, aunque también tiene efecto analgésico periférico y local. Sus mecanismos de acción opioides y no opioides actúan de forma sinérgica sobre las vías descendentes inhibitorias del sistema nervioso central.⁴

5

Duración analgésica prolongada del tramadol⁴

La eficacia analgésica del TRAM se complementa con una duración de acción prolongada (vida media alrededor de 6 horas) y por un perfil de seguridad que favorece al TRAM sobre otros opioides.⁴

Mayor analgesia con la combinación dexketoprofeno/tramadol⁴

Las dosis de TRAM 75 mg más DKP 25 mg se seleccionó como la óptima en un ensayo previo. Varios estudios confirman que esta combinación de 75 mg de TRAM con 25 mg de DKP (TRAM/DKP) es un analgésico eficaz para el control del dolor agudo moderado a intenso. Entre las ventajas importantes se incluyen: **eficacia comprobada y tolerabilidad, con reducción general del 25% en la dosis de opioides, mejor cumplimiento y un modo conveniente de administración.**⁴

Estudio comparativo entre

En el estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de fase IIIb, realizado por Gay-Escoda y col., se compararon los tratamientos combinados TRAM/DPK (75/25 mg), TRAM/paracetamol (75/650 mg) y placebo en cuanto a eficacia y seguridad en 653 pacientes adultos sanos con dolor moderado a intenso, posterior a la extracción quirúrgica del tercer molar inferior impactado. El estudio duró aproximadamente 3 semanas para cada paciente. La cirugía se realizó bajo anestesia local y no se permitió la sedación. La intensidad del dolor se calificó mediante la *11-Numerical Rating Scale* (NRS) (0 sin dolor; 10 peor dolor). Los participantes que experimentaron dolor moderado a intenso (≥ 4) dentro de las 4 horas posteriores a la cirugía fueron asignados aleatoriamente (proporción 2:2:1) a una dosis oral única de TRAM/DKP 75/25 mg ($n = 261$), TRAM/paracetamol 75/650 mg ($n = 262$) o placebo ($n = 131$). La analgesia y el dolor se registraron de la siguiente manera: alivio del dolor (PAR, *pain relief*) en una escala de calificación verbal de 5 puntos (0 = sin alivio, 1 = un poco de alivio [perceptible], 2 = algún alivio [significativo], 3 = gran alivio, 4 = alivio completo) a los 15 min, 30 min, 1 h, 1.5 h, 2 h, 4 h, 6 h y 8 h posteriores a la dosificación; la intensidad del dolor se valoró mediante la NRS al minuto 0 y en los mismos puntos de tiempo posdosificación. El inicio de la analgesia se documentó mediante el método de doble cronómetro durante un período de 2 h.⁴

El criterio de valoración primario fue el alivio total del dolor durante 6 h (TOTPAR6, *total pain relief*), y los criterios de valoración secundarios incluyeron: el curso temporal de los puntajes promedio de PAR e intensidad de dolor durante 8 horas; TOTPAR durante 2, 4 y 8 h después de la dosis, y el porcentaje de TOTPAR máximo calculado (% TOTPAR máximo) durante 2, 4, 6 y 8 h; la suma de la diferencia de intensidad del dolor (SPID, *sum of pain intensity difference*) y el porcentaje de SPID máximo calculado (% SPID máximo) durante 2, 4, 6 y 8 h; el porcentaje de respondedores en términos de reducción de PAR o intensidad de dolor, es decir, individuos que alcanzaron al menos el 50% de TOTPAR máximo o al menos el 30% de reducción de la intensidad del dolor frente al valor inicial, en puntos de tiempo preespecificados, durante las 8 h, respectivamente, entre otros. Los pacientes tuvieron disponible la medicación de rescate durante todo el período de tratamiento.⁴

Se utilizaron análisis de covarianza (ANCOVA) para determinar la no inferioridad, mientras que las variables de eficacia se analizaron en las poblaciones con intención de tratar.⁴

Los resultados demostraron la superioridad de TRAM/DKP, en comparación con TRAM/paracetamol y placebo, en el criterio de valoración primario TOTPAR6 (13 [7.0], 9.2 [7.7], 1.9 [3.9], respectivamente, $p < 0.0001$) (Figura 1). Se observó superioridad de TRAM/DKP sobre el comparador activo y placebo en todos los criterios de valoración secundarios. El curso temporal de los puntajes promedio de PAR y de intensidad de dolor mostró que TRAM/DKP proporcionó

TRAM/DPK (75/25 mg) y TRAM/paracetamol (75/650 mg)⁴

un inicio de acción más rápido en comparación con TRAM/paracetamol, ya que las diferencias fueron estadísticamente significativas (inclusive 30 min después de la dosis)⁴

Además, los pacientes en el grupo de TRAM/DPK tenían, de forma constante, mayor analgesia e intensidad de dolor más baja, de manera estadística y clínicamente significativa, en cada punto de tiempo preestablecido, hasta 6 h después de la administración de TRAM/DPK (Figura 2 y Figura 3). Además, cuando los respondedores se definieron como sujetos que lograron al menos un 30% de reducción de la intensidad del dolor frente al valor inicial, se observaron los mejores resultados con TRAM/DPK frente a TRAM/paracetamol a las 2, 4 y 6 h ($p < 0.01$) (Figura 4). La mayoría de los pacientes asignados al azar a placebo tomaron medicación de rescate (73.3%, 82.4% y 87.8% dentro de las 2, 4 y 6 h, respectivamente). Los pacientes en el grupo TRAM/paracetamol usaron medicación de rescate más rápidamente que los del grupo TRAM/DPK ($p = 0.0373$) (Figura 5).⁴

La incidencia de eventos adversos fue comparable entre los grupos de tratamiento, sin ningún evento adverso serio.⁴

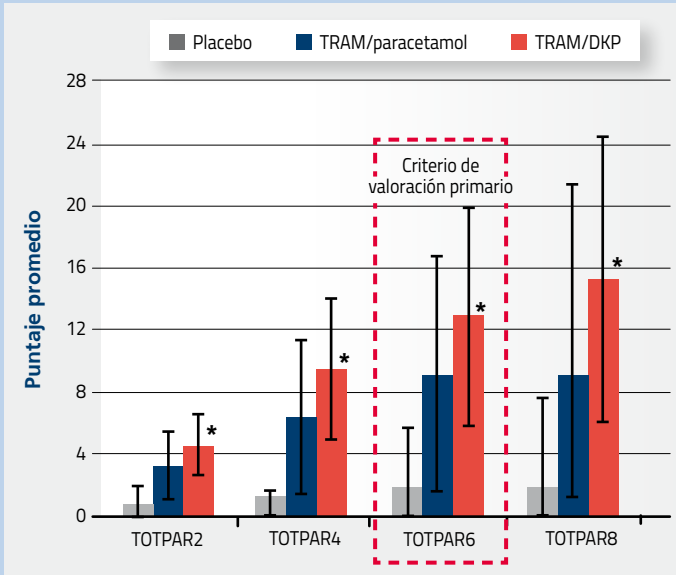


Figura 1. Criterio de valoración primario. Puntaje promedio de TOTPAR a las 6 horas. TOTPAR6, alivio total del dolor durante 6 horas; TRAM/DPK, tramadol/dexketoprofeno.⁴ *Comparación estadísticamente significativa de TRAM/DPK vs. TRAM/paracetamol ($p < 0.0001$).

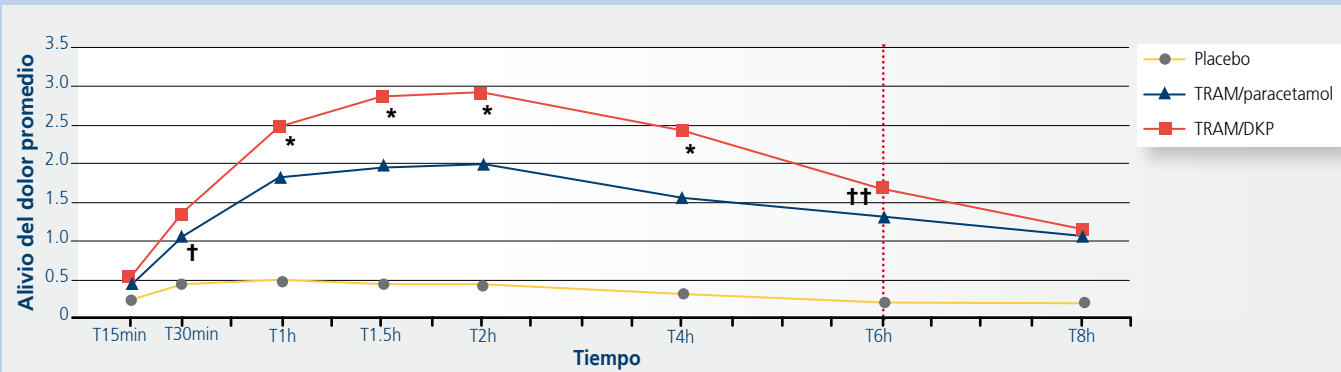


Figura 2. Curso de tiempo de alivio del dolor promedio durante 8 horas para TRAM/DPK, TRAM/paracetamol y placebo, medido por la escala de calificación verbal de 5 puntos (0 = sin alivio a 4 = alivio completo). El área bajo la curva para el alivio del dolor en un punto de tiempo dado corresponde a TOTPAR en el mismo punto de tiempo.⁴ *TRAM/DPK estadísticamente significativo vs. TRAM/paracetamol ($p < 0.0001$); †TRAM/DPK estadísticamente significativo vs. TRAM/paracetamol ($p < 0.0006$); ††TRAM/DPK estadísticamente significativo vs. TRAM/paracetamol ($p < 0.00086$). TRAM/DPK, tramadol/dexketoprofeno; TOTPAR, alivio total del dolor.

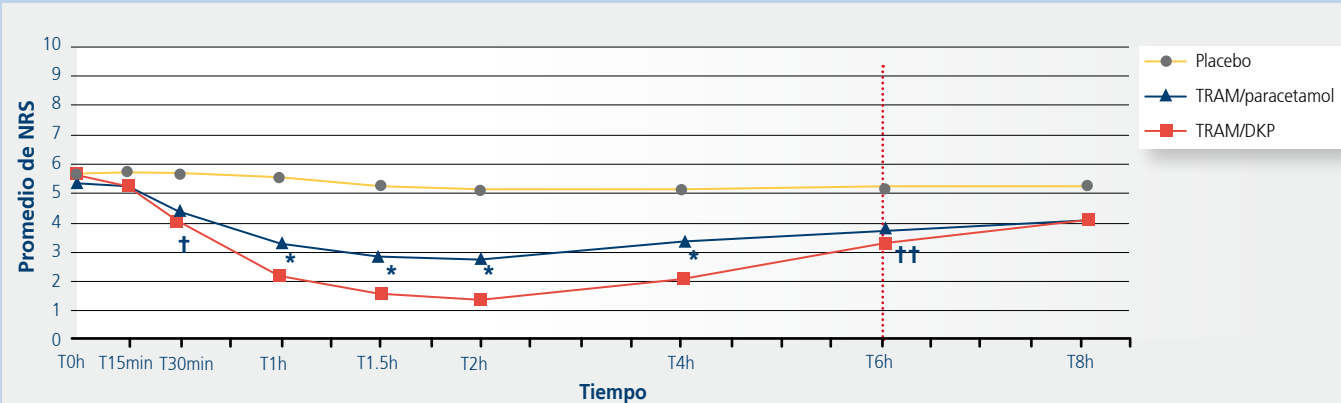


Figura 3. Curso de tiempo de la intensidad del dolor promedio durante 8 horas para TRAM/DPK, TRAM/paracetamol y placebo. NRS que varía de 0 (sin dolor) a 10 (peor dolor).⁴ *TRAM/DPK estadísticamente significativo vs. TRAM/paracetamol ($p < 0.0001$); †Estadísticamente significativo ($p = 0.0021$); ††TRAM/DPK vs. TRAM/paracetamol ($p = 0.0052$). NRS, 11-Numerical Rating Scale; TRAM/DPK, tramadol/dexketoprofeno.

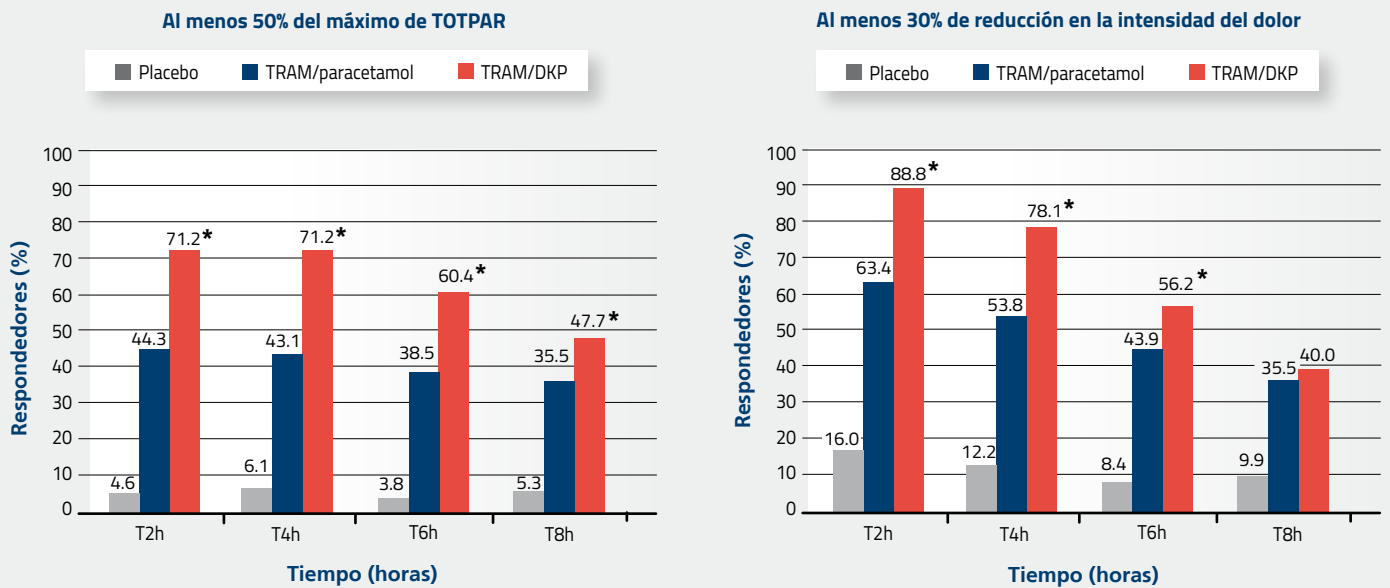


Figura 4. Porcentaje de pacientes respondedores por tratamiento y puntos de tiempo. Respuesta definida como al menos 50% de TOTPAR máximo o 30% de reducción de la intensidad del dolor.⁴

*TRAM/DKP estadísticamente significativo vs. TRAM/paracetamol ($p < 0.01$).
TRAM/DKP, tramadol/dexketoprofeno; TOTPAR, alivio total del dolor.

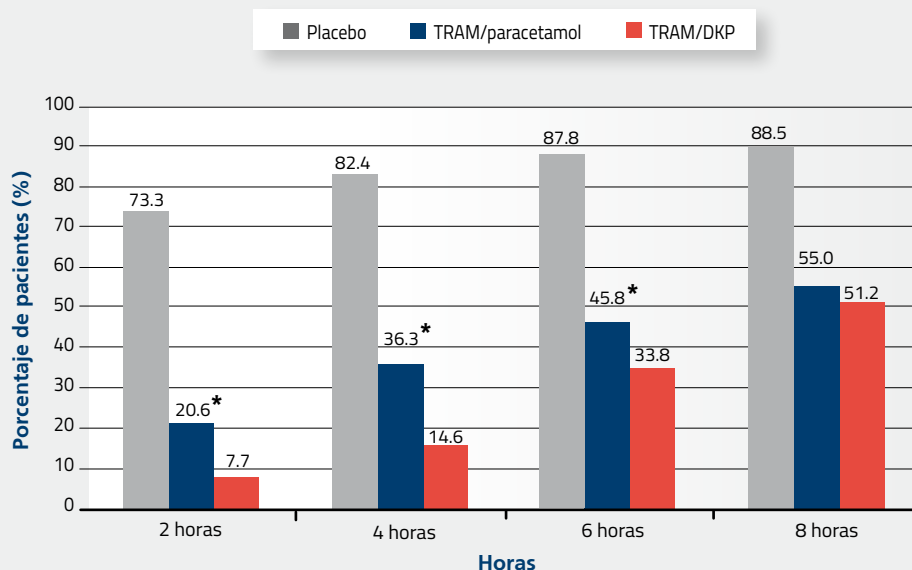


Figura 5. Porcentaje de pacientes que toman la primera medicación de rescate dentro de las 2, 4, 6 y 8 horas después de la ingesta de los fármacos en estudio.⁴

*TRAM/DKP estadísticamente significativo vs. TRAM/paracetamol ($p < 0.01$).
TRAM/DKP, tramadol/dexketoprofeno.

Título original: Tramadol/dexketoprofeno (TRAM/DKP) compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model (DAVID study)



Autores: Gay-Escoda C, Hanna M, Varrassi G y colaboradores

Instituciones: Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), School of Dentistry, Hospital Duran i Reynals, Barcelona, España; Analgesics & Pain Research (APR) Ltd, Beckenham, Reino Unido, y otros centros participantes

Fuente: BMJ Open 9:e023715, 2019.