

**Selecció de medicaments:**

**ANALGÈSICS**

Maria Queralt Gorgas  
Servei de Farmàcia Hospital Sant Bernabé de Berga

## INTRODUCCIÓ

El dolor és una experiència desagradable sensorial i emocional. Està reconeguda com un fenomen complex derivat dels estímuls sensorials i modificats per la memòria individual, les expectatives i les emocions. Malauradament no hi ha indicadors biològics objectius del dolor. Per tant, les evidències del dolor més precises o exactes i la seva intensitat estan basades en la descripció dels malalts i la seva narració.

El control del dolor és una de les més antigues aspiracions de la història de la medicina. No obstant, encara avui en dia, en forces ocasions, el dolor es tracta de forma tardana (pautes si precisa), inadequada (tabú dels mòrfics) e insuficient (dosi o principi actiu).

El tractament incorrecte del dolor suposa un increment de la morbimortalitat, un elevat cost socioeconòmic i genera, donada la seva elevada incidència, un augment del cost sanitari global.

Actualment, disposem d'un ampli arsenal de mitjans farmacològics, físics, neuroquirúrgics i psicològics, entre altres, pel tractament del dolor, que no han de ser utilitzats de forma indiscriminada. Cal recordar, que la indicació correcta en la terapèutica analgèsica serà aquella mesura més eficaç i més innòcua, doncs el mateix tractament del dolor genera sovint una elevada morbimortalitat.

En el tractament farmacològic del dolor disposem de quatre grups farmacològics específics: els analgèsics no narcòtics, els analgèsics-antiinflamatoris no esteroidals (AINE), els antimigranyosos i els analgèsics narcòtics.

Tot seguit, farem un repàs de les novetats farmacològiques d'aquests grups (exceptuant els antimigranyosos) aparegudes en el mercat espanyol en els dos últims anys i les seves dificultats per a la selecció, revisant en profunditat dos medicaments: dexketoprofé i paracetamol en la seva nova presentació injectable.

## ANALGÈSICS NO NARCÒTICS I ANALGESICS ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROIDALS

Els analgèsics i els antiinflamatoris son emprats des de fa mil-lenis i cada cop més utilitzats en la població, tant per prescripció facultativa com per automedicació; d'aquí que estiguin tan arrelats a la cultura popular. Son els grups terapèutics de més consum en nombre d'envasos en el nostre país. Durant l'any 2001 i amb càrrec al Sistema Nacional de Salut, es varen receptor més de 85 milions d'envasos, als que s'hi hauria d'afegir el consum com automedicació. El paracetamol va ser el fàrmac més prescrit, en nombre d'unitats, amb quasi 27 milions d'envasos (Inf Ter Sis Nac Salut 2002;26 (3):78-83).

Per altra banda, en el mercat espanyol l'arsenal terapèutic es molt ampli amb un elevat nombre de principis actius (35) que es va incrementar contínuament

amb la incorporació de nous fàrmacs o presentacions comercials (quasi 200) (Catàleg especialitats farmacèutiques 2003).

Es el grup de medicaments en el que més incorporacions es donen en relació al seu nivell d'innovació terapèutica. Van apareixent noves molècules que reemplacen a les anteriors, però insistint sempre en el mateix mecanisme d'acció; la inhibició de la síntesi de prostaglandines per bloqueig de la ciclooxigenasa (COX). El grup ofereix una gamma molt extensa de productes, equiparable en eficàcia i en incidència d'efectes secundaris i amb grans diferències en la resposta individual, fins i tot entre membres d'una mateixa família química.

Degut al gran nombre d'analgèsics-antiinflamatoris comercialitzats i al alt ritme d'introducció de novetats, s'ha convertit en habitual retirar o restringir l'ús dels que destaquen per un perfil iatrogènic pitjor que el general del grup. Els AINE tenen un índex de retirades del mercat, per efectes adversos, molt superior a qualsevol altre grup terapèutic (benoxaprofé, droxicam, feprazona, glafenina, zomepirac, oxifenbutazona, suprofé, nimesulida, etc..) i contenen principis actius sotmesos a restriccions o recomanacions en la seva utilització (fenilbutazona, ketorolac, aspirina).

En el nostre entorn, els analgèsics no narcòtics i els AINE estan implicats aproximadament en una quarta part de totes les notificacions espontànies de reaccions adverses a medicaments. Encara que la majoria de casos solen ser efectes adversos menors o lleus, també poden produir algunes reaccions adverses greus, inclús potencialment mortals (Vallano, Farmaceutico Hospitalares 1999;99:43-46).

Per tant, constitueixen un grup terapèutic quantitativament important per fer una avaluació comparativa del perfil benefici/risc que permeti definir criteris d'utilització que contribueixin a la racionalitat terapèutica.

Així doncs, la seguretat dels analgèsics no narcòtics i dels AINES es un criteri de selecció fonamental, degut a que no existeixen diferències importants entre ells respecte a la eficàcia terapèutica. L'elecció d'un principi actiu haurà de fonamentar-se en la seva toxicitat relativa i la seva seguretat d'ús.

## **ANALGÈSICS NARCÒTICS**

En els analgèsics narcòtics la qüestió es ben diferent, en aquest últims anys hi ha hagut molt poques novetats en quan a principis actius, només han sorgit novetats de formes farmacèutiques i vies d'administració, sent el fàrmac més representatiu i més emprat la morfina.

Tot i que encara estem lluny de les xifres de consum d'altres països, sobretot en alguns tipus de dolor com el postoperatori, poc a poc s'ha anat incrementat el consum d'analgèsics narcòtics amb la creació de les unitats del dolor i la generalització de la utilització de la analgesia controlada pel propi pacient (PCA) (Soler Company, Farm Hosp 2001;25(3):150-155).

Probablement, una de les causes de la seva infrautilització, en alguns tipus de dolor, es encara la por a l'aparició de reaccions adverses, sobretot la depressió

respiratòria i la dependència, i la creença de que s'han de reservar per l'estat terminal. Cal recordar, que s'han d'emprar en funció de l'origen i de la intensitat del dolor, no de la gravetat de la malaltia. Per tant, tot dolor intens pot ser candidat a un tractament amb analgèsics narcòtics.

## GUIA FARMACOLÒGICA BÀSICA D'UN HOSPITAL COMARCAL

Segons la classificació de l' American Hospital Formulary Service (AHFS) el grup d'analgèsics està format pel següents subgrups:

### ANALGÈSICS

- a. ANALGÈSICS -ANTIPIRÈTICS
- b. ANALGÈSICS- ANTINFLAMATORIS
- c. ANALGÈSICS OPIÀCIS
- d. ANTIMIGRANYOSOS

En una guia farmacològica tipus, d'un hospital comarcal, amb criteris de selecció com: eficàcia, seguretat, experiència d'ús, economia i adequació a la població atesa; els representants de cada un dels subgrups (excloent els antimigranyosos) amb les seves presentacions bé podrien ser els següents: (cada hospital pot tenir algun principi actiu diferent o alguna presentació més o menys)

#### a. ANALGÈSICS- ANTIPIRÈTICS

- i. acetil salicilat de lisina
- ii. àcid acetil salicilic
- iii. metamizol (dipirona)
- iv. paracetamol
- v. paracetamol + codeïna

#### ANALGÈSICS - ANTIPIRÈTICS

NOM GENÈRIC	PRESENTACIÓ	VIA ADMINISTRACIÓ
Acetil salicilat de lisina	Sobres 1 g Vial 900 mg/5ml	OR IM, IV
Àcid acetil salicilic	Comp. 500 mg Comp. 100 mg	OR OR
Metamizol (Dipirona)	Amp 2g/5ml Cap 575 mg Sup. 500 mg	IV, IM. OR OR REC
Paracetamol	Comp. 500 mg Gts 100 mg/ml Sup. 150 mg Sup. 250 mg	OR OR REC REC
Paracetamol + codeïna	Comp. 300 mg + 15 mg	OR

#### b. ANALGÈSICS-ANTIINFLAMATORIS

- i. diclofenac
- ii. ibuprofè
- iii. indometacina
- iv. ketorolac?

**ANALGÈSICS - ANTIINFLAMATORIS**

NOM GENÈRIC	PRESENTACIÓ	VIA ADMINISTRACIÓ
Ibuprofè	Comp. 400 mg Xarop 100 mg/5ml	OR OR
Diclofenac	Amp 75mg/3ml Comp. 50 mg Sup. 100 mg	IM OR REC
Indometacina	Cap 25 mg Sup. 100 mg	OR REC
Ketorolac	Amp 30 mg	IV, IM

**c. ANALGÈSICS OPIACIS**

- i. codeïna
- ii. fentanil
- iii. metadona
- iv. morfina
- v. petidina
- vi. tramadol

**ANALGÈSICS OPIACIS**

NOM GENÈRIC	PRESENTACIÓ	VIA ADMINISTRACIÓ
Codeïna	Comp. 30 mg	OR
Fentanil	Amp 0.15 mg/3ml Pegat 2,5 mg Pegat 5 mg Pegat 10 mg	IV TOP TOP TOP
Metadona	Amp 10mg/1ml	IV, IM
Morfina	Amp 10 mg/1ml Comp. 10 mg Comp. retard 5 mg Comp. retard 10 mg Comp. retard 30 mg Comp. retard 60 mg Comp. retard 100 mg	IV, IM, SC OR OR OR OR OR OR
Petidina (Meperidina)	Amp 100 mg/2ml	IM, IV, SC
Tramadol	Amp 100 mg/2ml Cap 50 mg	IV, IM, SC OR

Tot seguit, revisarem les novetats aparegudes en el mercat espanyol en els últims dos anys, per veure si cal incorporar alguna d'aquestes novetats o substituir-la per alguna de les ja existents.

**NOVETATS APAREGUDES EN ELMERCAT ESPANYOL EN ELS DOS ÚLTIMS ANYS**

Segons el criteris fixats de potencial terapèutic:

- A\*: Novetat terapèutica excepcional
- A: Important millora terapèutica
- B: Modesta millora terapèutica
- C: Nul·la o molt petita millora terapèutica
- D: Sense qualificació

**Comissió de Farmàcia: Selecció de medicaments**  
**XIII Jornada Serveis de Farmàcia d'Hospitals Comarcals de Catalunya**  
**Olot, Octubre 2003**

ANY	PRINCIPI ACTIU	NOM COMERCIAL	PRESENTACIÓ	INDICACIONS	GRAU INNOVACIÓ TERAPÈUTICA
2001	DEXIBUPROFÉ	ATRISCAL  SERACTIL	Comp. 300 mg Comp. 400 mg  Comp. 300 mg Comp. 400 mg	Tractament simptomàtic de diferents tipus de dolor: -Osteoartritis -Dismenorrea primària -Dolor lleu-moderat	La potencial avantatge front l'ibuprofè és la menor dosificació, que no s'ha traduït en una millor tolerància. Pocs estudis comparatius amb altres AINEs i desconeixement de l'efecte a llarg termini. <b>C. NUL.LA O MOLT PETITA MILLORA TERAPÈUTICA</b>
	FENTANIL (nova forma farmacèutica)	ACTIQ	Oral 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg	Tractament del dolor irruptiu en malalts que ja reben tractament de manteniment amb opiacis per dolor crònic en càncer	Millora molt limitada en casos de dolor irruptiu en malalts amb càncer, però amb un cost-eficàcia molt superior. Pocs estudis comparatius que avalin la seva eficàcia <b>C. NUL.LA O MOLT PETITA MILLORA TERAPÈUTICA</b>
2002	BUPRENORFINA (nova forma farmacèutica)	TRANSTEC	Pegat 35, 52.5, 70 mcg/h	Tractament del dolor oncològic moderat a sever i del dolor sever que no respongui a analgèsics no opioïds	Es disposa de molts pocs estudis per valorar la seva eficàcia i sense estudis comparatius amb altres opiacis. Desconeixement de l'efecte a llarg termini. <b>D: SENSE QUALIFICACIÓ</b>
	PARECOXIB	DYNASTAT	Amp 40 mg	Tractament a curt termini del dolor postoperatori	La seva eficàcia i seguretat es troba dins la línia dels altres COXIBs amb l'única diferència de la seva administració parenteral i utilització a curt termini. <b>C. NUL.LA O MOLT PETITA MILLORA TERAPÈUTICA</b>
2003	DEXKETOPROFE (nova forma farmacèutica)	ENANTYUM QUIRALAM PYRSAL KETESSE	Amp 50 mg	Tractament simptomàtic del dolor agut moderat a intens, quan l'administració oral no es apropiada com: dolor postoperatori, còlic renal i dolor lumbar	En els escassos estudis existents. La seva eficàcia i seguretat es semblant als altres AINEs amb més experiència d'ús (diclofenac, metamizol, ketorolac) <b>C. NUL.LA O MOLT PETITA MILLORA TERAPÈUTICA</b>
	PARACETAMOL (nova forma farmacèutica)	PERFALGAN	Flascó 1 g/100 ml	Tractament a curt termini del dolor moderat, especialment després de cirurgia i pel tractament a curt termini de la febre, quan l'administració per via IV està justificada clínicament	Poques avantatges significatives respecte als tractaments disponibles i molt més car. Pot suposar una alternativa en malalts en que l'administració d'AINE estigui contraindicada i no es pugui emprar la via oral. <b>B: MODESTA MILLORA TERAPÈUTICA</b>

Si fem un balanç del grau d'innovació d'aquests últims dos anys i mig, veiem que només podem parlar d'innovació, i això amb notables reserves, per dos grups de medicaments: els esteroisomers d'àcids arilpropionics (dexibuprofè i dexketoprofè) i els inhibidors selectius de la COX-2 (Coxibs). La resta han sigut noves formes farmacèutiques i vies d'administració de fàrmacs ja existents, en un intent de millorar la seguretat (paracetamol), la comoditat pel malalt (pegats de buprenorfina) o l'eficàcia en un tipus de dolor molt concret (fentanil transmucosa).

## ESTEROISOMERS D'ÀCIDS ARIL PROPIONICS

Qualsevol esforç per millorar l'acció d'un fàrmac mereix especial consideració. En aquest sentit i com se sap, la inhibició de la prostaglandina cicloxigenasa es estereoselectiva per substrats de tipus arilpropioníc amb una disposició espacial de tipus S. Es evident, que eliminar una part d'un medicament que sembla no tenir cap efecte (al menys terapèuticament parlant) resulta una opció raonable. No obstant, no sembla que la part "inactiva", el esteroisomer R(-), sigui responsable de cap efecte advers ni de cap merma en l'activitat del isomer actiu el S(+) i, per tant, la seva exclusió no sembla determinar una millora significativa dels perfils d'eficàcia i seguretat d'aquest tipus de fàrmacs antiinflamatoris no esteroidals.

En definitiva, el dexibuprofè no sembla ser substancialment superior com antiinflamatori a l'ibuprofè, emprat aquest amb al doble de la dosis del dexibuprofè; de la mateixa manera, que el dexketoprofè no ho es front el ketoprofè i tampoc sembla que les seves toxicitats siguin qualitativament diferents. Això últim resulta força obvi: pràcticament tots els efectes adversos relacionats amb els AINE estan relacionats directament amb el seu propi mecanisme d'acció i, com aquest no varia gens entre els esteroisomers i les seves formes racèmiques, el resultat es la pràctica identitat també en quan a perfil de toxicitat.

Més endavant, farem una valoració en profunditat del dexketoprofè en la seva nova forma injectable.

## INHIBIDORS SELECTIUS DE LA COX-2 (COXIBS)

El mecanisme principal dels AINE en el tractament de la inflamació es la inhibició de la cicloxigenasa (COX), enzim responsable de la síntesi de les prostaglandines. El descobriment de l'existència de, al menys, dues isoformes de la cicloxigenasa (COX-1 i COX-2), amb localitzacions i funcions diferents, ha obert noves perspectives terapèutiques mitjançant el disseny d'AINE que afecten selectivament una o l'altre isoforma. La COX-1 està implicada en el control homeostàtic de múltiples funcions fisiològiques: protecció de la mucosa gàstrica, activació plaquetària, funcions renals o diferenciació de macròfags. En canvi, la COX-2 desenvolupa un paper essencial en la inflamació, el dolor, la febre i la proliferació cel·lular normal i patològica.

En l'any 2000 van ser comercialitzats els dos primers inhibidors selectius de la COX-2 (celecoxib i rofecoxib) basats en la hipòtesis de que produeixen menys efectes secundaris gàstrics. No obstant, encara no hi ha dades clíniques clares per establir que aquesta selectivitat suposi una milloria real en la seguretat, com veurem més endavant. Analitzarem, doncs, les dades relatives a la seva eficàcia i la seva seguretat.

### *La seva eficàcia*

Celecoxib i rofecoxib s'han avaluat sobretot en el tractament de l'artrosi, també en l'artritis reumatoide, dolor associat a cirurgia dental, dolor postoperatori,

dismenorrea i tractament de la poliposis adenomatosa familiar. Han demostrat una eficàcia similar quan s'han comparat amb els AINE clàssics com diclofenac, ibuprofè o naproxé (Vallano, Med Clin 2002;119(11):429-34).

*Estem segurs de que els COXIBs estan exempts de complicacions gastrointestinals?*

L'anàlisi de dades dels assaigs clínics de celecoxib i rofecoxib evidencia una reducció, però no absència, dels efectes adversos gastrointestinals greus en els malalts tractats amb COXIBs, en comparació amb els AINEs clàssics.

El risc relatiu d'aparició de complicacions gastrointestinals greus (perforacions, úlceres simptomàtiques i hemorràgies) sembla reduir-se al voltant d'un 50% quan s'utilitzen COXIBs en lloc d'AINEs clàssics, dades que es van confirmar en 2 estudis de seguretat: el VIGOR (n=8076), en el que es va comparar rofecoxib amb naproxé en malalts amb artritis reumatoide (Bombardier, N Engl J Med 2000;343:1520-8) i el CLASS (n=8059), en el que es va comparar celecoxib amb diclofenac o ibuprofè en malalts amb artrosi o artritis reumatoide (Silverstein, JAMA 2000;284:1247-55), a 12 i 6 mesos respectivament.

No obstant, en l'assaig CLASS hi havia un grup de malalts (20%) que també prenia AAS a dosis baixes com profilaxis cardiovascular i, en aquest subgrup, el celecoxib no va mostrar una incidència significativament menor de complicacions ulceroses (perforació, obstrucció i sagnat). Per contra, en l'assaig VIGOR els malalts tractats amb AAS van ser exclosos.

Recentment, però, dos editorials (Jüni, BMJ 2002;324:1287-8) i (Boers, Lancet 2002;360:100-1) s'han fet ressò de les irregularitats que han envoltat la publicació d'ambdós estudis i s'hi denuncia el desconcert general. Aquest fet, obre un debat sobre el veritable risc de toxicitat gastrointestinal d'aquests fàrmacs, així com sobre l'ètica de les publicacions de recerca mèdica, com veurem tot seguit:

En l'assaig CLASS es va avaluar la toxicitat gastrointestinal després de 6 mesos de tractament amb celecoxib (400 mg cada 12 h) en comparació d'ibuprofè (800 mg cada 8h) o diclofenac (75 mg cada 12 h). La incidència d'úlceres complicades i simptomàtiques va ser inferior amb celecoxib; en canvi, la incidència de complicacions de l'ulcera (perforació, obstrucció i sagnat), variable principal de l'estudi, no va ser estadísticament menor.

L'article publicat no descriu un assaig clínic, sinó que es el resultat combinat de dos assaigs: un, on es comparava el celecoxib amb ibuprofè i l'altre, on se'l comparava amb diclofenac.

Els assaigs tenien un durada prevista de 12 a 15 mesos. Tot i que es disposava dels resultats a 12 mesos (que no mostraven diferències entre els tres fàrmacs), es van publicar els resultats a 6 mesos (que mostraven diferències favorables a celecoxib).

Els resultats de l'estudi VIGOR van generar dubtes sobre els efectes adversos cardiovasculars de rofecoxib. En aquest estudi, tot i que el rofecoxib (50 mg al dia) es va associar a un risc menor d'ulcera simptomàtica, perforació, obstrucció i hemorràgia en comparació amb naproxé (500 mg cada 12 h), tampoc es va especificar l'incidència de complicacions gastrointestinals en els



grups de risc, com els malalts amb edat avançada. A més, es va registrar una incidència significativament més baixa d'infart de miocardi entre els pacients tractats amb naproxé (0,1%), que entre els tractats amb rofecoxib (0,4%). Malgrat tot això, la publicació de diverses revisions i metaanàlisis basades en aquest estudis n'ha augmentat la confusió i tot plegat fa difícil la interpretació dels resultats. (Butlletí groc farmacovigilància 2002;15(4):13-5)

#### *l el risc cardiovascular?*

Inesperadament també, en un metaanàlisi posterior (Mukherjee JAMA 2001;286:954-959), aquests assaigs han generat dades relatives a la compensació entre una disminució dels efectes adversos gastrointestinals i un increment de la incidència d'efectes adversos cardiovasculars. L'assaig VIGOR va mostrar que el risc relatiu de sofrir un esdeveniment trombòtic cardiovascular amb rofecoxib comparat amb naproxé va ser de 2,38 (IC95%, 1,39-4,00; p=0,002). En l'assaig CLASS no es van registrar diferències significatives en les taxes d'esdeveniments cardiovasculars entre celecoxib i diclofenac o ibuprofè. Els resultats (encara que s'ha criticat molt la metodologia del metaanàlisi) constitueixen una senyal de possible risc d'esdeveniments cardiovasculars amb els inhibidors de la COX-2. No obstant, la magnitud d'aquest risc ha de ser caracteritzada i determinada en assaigs posteriors, ja que en una revisió posterior (Konstam, Circulation 2001;104:2080-8) en la que s'han inclòs dades de 23 assaigs, no va mostrar diferències respecte a les complicacions cardiovasculars trombòtiques entre rofecoxib, placebo i varis AINE diferents de naproxé (diclofenac, ibuprofè i nabumetona). Al naproxé se li atribueix un possible efecte antiagregant plaquetari, semblant a l'aspirina, que no tenen ibuprofè o diclofenac (Knijff-Dutmer, Ann Rheum Dis 1999;58:257-9). Per altra banda, els inhibidors de la COX-2 incrementen la pressió arterial (TA). En l'assaig VIGOR hi va haver més pacients que van desenvolupar HTA amb rofecoxib que amb naproxé. L'informe de l'assaig CLASS no dona detalls de l'evolució de la TA en els dos grups. Aquests increments poden tenir greus conseqüències en termes de risc cardiovascular.

#### *Tenen altres reaccions adverses?*

Les dades disponibles indiquen que els inhibidors de la COX-2 afecten la funció renal al igual que la resta d'AINEs. Per tant, en principi, cal tenir les mateixes precaucions quan s'administrin en els malalts de risc (Perazella, Am J Med 2001;111:64-7).

També, en l'assaig CLASS es va observar una major freqüència de reaccions cutànies en el grup tractat amb celecoxib (7,5%) que en el grup de pacients tractats amb ibuprofè o diclofenac (4,1 i 1,2%). A més, les dades dels programes de notificació espontània de reaccions adverses confirmen aquest risc, tant pel celecoxib com pel rofecoxib (Vallano, Med Clin 2002;119 (11):429-34).

Alguns estudis de disseny experimental i observacional indiquen una relativa seguretat dels inhibidors de la COX-2 en els malalts asmàtics amb antecedents

d'intolerància a l'aspirina o als AINEs. No obstant, com que s'ha descrit alguna reacció anafilàctica greu en algun malalt asmàtic, no es pot assegurar que siguin segurs en tot aquest grup de malalts (Vallano, Med Clin 2002;119 (11):429-34).

#### *Quins criteris defineixen l'ús racional de COXIBs?*

La publicació de les noves dades dels estudis de toxicitat de celecoxib i rofecoxib qüestiona el suposat benefici dels AINE inhibidors selectius de la COX-2 i suggereix la necessitat de fer estudis independents i ben dissenyats a llarg termini que avaluin realment l'efectivitat d'aquests fàrmacs.

De moment, com encara es desconeixen diversos aspectes sobre el tractament amb celecoxib i rofecoxib (efectes adversos a llarg termini de la inhibició selectiva de COX-2, major seguretat gastrointestinal amb l'ús crònic o extensiu, relació cost/eficàcia) s'hauria d'evitar l'ús indiscriminat d'aquests fàrmacs en tots els malalts amb artrosi i/o artritis, reservant-ho com alternativa per aquells pacients que requereixin un AINE i que a més tinguin un major risc de desenvolupar complicacions greus gastrointestinals per AINEs.

Els pacients en els que es pot considerar l'ús de celecoxib o rofecoxib deuran estar inclosos, al menys, en algun dels següents grups de risc de desenvolupar toxicitat gastrointestinal: història d'úlceres pèptiques o hemorràgia gastrointestinal, teràpia concomitant amb anticoagulants o amb corticoides orals i en malalts amb edat superior a 65 anys, en particular si concurreixen altres factors de risc.

No obstant, cal recordar que en els malalts tractats amb celecoxib o rofecoxib, no es garanteix de forma absoluta l'absència de manifestacions gastrointestinals greus ja que els estudis s'han fet en malalts que no presenten factors de risc, pel que es necessari fer un seguiment adequat d'aquests malalts.

A més, cal tenir en compte, que no hi ha evidències científiques clares com per recomanar-los en pacients d'alt risc en lloc de l'associació AINE no selectiu més gastroprotector. En un assaig clínic aleatoritzat controlat amb placebo en el que comparava celecoxib amb diclofenac més omeprazol, en la prevenció de sagnat recidivant per úlceres del tracte digestiu superior, l'eficàcia en el control de símptomes de l'artrosi i la prevenció de sagnat no va mostrar diferències significatives entre els dos grups (Chan, N Engl J Med 2002;347:2104-10).

A tot això, hem d'afegir que el cost comparat dels COXIBs es de 5 a 10 vegades superior als AINEs de referència i també superior a l'associació AINE més omeprazol. Per tant, l'impacte econòmic d'un tractament amb COXIB es molt alt.

Potser doncs, la conclusió més raonada seria que degut a que encara es desconeixen aspectes comparatius respecte a la seva utilització en malalts de risc de gastropatia per AINE i que no es coneixen els efectes adversos a llarg termini de la inhibició selectiva de la COX-2; son necessaris més estudis, amb seguiments perllongats, per definir millor la relació benefici/risc dels nous AINE i el seu lloc en la terapèutica.

### *l el Parecoxib?*

El parecoxib (Dynastat) es el tercer inhibidor de la cicloxigenasa i el primer en forma injectable, que ha sigut autoritzat per la EMEA a través de procediment europeu centralitzat. Es el profàrmac del valdecoxib (el valdecoxib ja està comercialitzat per via oral a USA).

Després de la seva administració intramuscular o intravenosa comença la seva acció analgèsica al cap de 7-13 minuts. L'efecte analgèsic es manté entre 6 i 12 hores en la majoria de pacients.

El parecoxib està aprovat a Espanya amb la indicació de tractament a curt termini del dolor postoperatori.

La dosi recomanada de parecoxib en el dolor postoperatori es de 40 mg cada 6 a 12 hores IV o IM. Dosi màxima 80 mg/dia.

La dosi de parecoxib de 40 mg per via IM o IV es considera equipotent amb l'administració de 60 mg de ketorolac via IM o 30 mg IV.

La seva eficàcia i seguretat clínica s'ha establert en diferents estudis de dolor quirúrgic dental, ginecològic (histerectomia) ortopèdic (recanvi de maluc i genoll) i d'empelt de derivació arterial coronària, en un total aproximat de 1900 malalts. La majoria dels estudis van ser multicèntrics, doble cec i controlats amb placebo i en alguns es va comparar amb ketorolac injectable sense mostrar diferències significatives entre ambdós (UKMI-NHS 2002).

La seva eficàcia i seguretat es troba dins la línia d'altres COXIBs (rofecoxib i celecoxib) amb l'única diferència de la seva administració parenteral i utilització en tractaments a curt termini, pel que es una nova alternativa en el tractament de l'analgèsia postoperatoria.

Recentment, però, la EMEA ha emès una alerta sobre reaccions d'hipersensibilitat greus (anafilaxia i angioedema) i reaccions cutànies greus (síndrome de Stevens-Jhonson, necrolisis epidèrmica tòxica, eritema multiforme i dermatitis exfoliativa) en malalts tractats amb parecoxib. Tot i que la majoria eren malalts al·lèrgics a sulfamides, cal veure quina serà la incidència real d'aquest efecte advers a mesura que s'utilitzi el parecoxib.

L'avantatge que presenta el parecoxib respecte als altres AINEs es la mateixa que s'ha presentat amb la resta de COXIBs, que es la suposada menor ulcerogenicitat d'aquests fàrmacs degut a la seva acció selectiva sobre la COX-2.

Conclusió:

- Parecoxib es un atractiva alternativa al ketorolac parenteral en el tractament del dolor postoperatori pel baix potencial d'esdeveniments gastrointestinals i perquè no està contraindicat en els pacients amb heparina. No hi ha estudis comparatius amb altres AINEs
- No obstant, parecoxib es molt més car (50%) comparat amb les alternatives (ketorolac) i això, junt a una falta d'estudis clínics de la seva relativa seguretat a curt termini i en la practica clínica, significa que el seu lloc en el maneig del dolor postoperatori no està clar
- No suposa, doncs, cap innovació terapèutica ja que no implica cap millora farmacològica ni clínica en el tractament de les indicacions autoritzades.

## NOVES FORMES FARMACÈUTIQUES

La via transdèrmica per l'administració d'analgèsics narcòtics ha demostrat la seva eficàcia i comoditat amb la introducció del fentanil transdèrmic. Tot i que es una via que té una absorció sotmesa a una gran variabilitat interindividual i que varia segons la zona del cos, l'àrea de difusió, la concentració de fàrmac i la permeabilitat de la pell; pot ser una alternativa a la administració de morfina per via oral en el tractament de pacients amb dolor crònic oncològic amb nàusees, vòmits, disfàgia o constipació crònica prèvia.

En el dolor crònic no oncològic la manca d'estudis i el risc de possibles efectes secundaris fa necessari confirmar quin ha de ser el lloc del fentanil en les diferents situacions associades a aquest tipus de dolor.

Ara un altre analgèsic narcòtic ha provat sort: la buprenorfina transdèrmica

### ***Buprenorfina transdèrmica***

Buprenorfina transdèrmica es una nova forma de administració indicada en el tractament del dolor oncològic moderat a sever i en el dolor sever que no respon a analgèsics no opioides. No es idònia pel dolor agut.

L'ús de la via transdèrmica per la buprenorfina permet evitar problemes com la seva baixa absorció intestinal, el seu elevat efecte de primer pas hepàtic o la seva biodisponibilitat variable. Pot ser útil en malalts amb dificultat de deglució o amb alteracions gastrointestinals (nàusees, vòmits).

Els pegats de 35, 52,5, i 70 mcg/h alliberen dosis diàries de 0,8, 1,2 i 1,6 mg de buprenorfina respectivament durant 72 hores. Després d'aplicar el primer pegat s'assoleixen les concentracions terapèutiques a les 12h amb el pegat de 70 i a les 24 hores amb el pegat de 35. Un cop retirat el pegat les concentracions plasmàtiques disminueixen de forma regular i s'eliminen en unes 30 hores.

Selecció de la dosi inicial: Els malalts que no hagin rebut prèviament cap analgèsic o als que s'hagi administrat un analgèsic (no opioide) hauran de començar amb el pegat de menys concentració (35 mcg/h). Es pot continuar amb l'analgèsic no opioide.

Si el malalt ha estat prèviament tractat amb opioides, per la selecció del pegat adequat han de tenir-se en compte la naturalesa de la medicació prèvia, la via d'administració i la dosi diària mitja per evitar recurrència del dolor.

Ajust de dosi i tractament de manteniment: El pegat ha de canviar-se cada 72 hores. Ha d'ajustar-se la dosi de forma individual. Si a les 72 hores l'analgèsic es insuficient, ha d'augmentar-se la dosi (aplicar dos pegats de la mateixa concentració o passar al pegat de concentració superior).

En cas de necessitar medicació de rescat utilitzar buprenorfina sublingual (SL) 1-2 comp de 0,2 mg/24 hores, a més del pegat. Si es necessari afegir entre 0,4-0,6 mg de buprenorfina SL (2-3 comp) passar a la següent concentració del pegat.

No obstant, cal recordar que el fet que la buprenorfina sigui un agonista parcial dels receptors opiacis i antagonista dels receptors  $\mu$ , implica que la seva acció

no sigui totalment revertida amb naloxona; que la seva activitat intrínseca sigui inferior a la màxima, pel que mai podrà assolir l'efecte màxim assolible amb la morfina (efecte sostre); i que l'administració posterior d'un agonista pur (morfina) pot no assolir el receptor (efecte antagonista) al desplaçar a aquest de la seva unió amb el receptor.

*Eficàcia:* En l'únic assaig clínic publicat (Still, Clin Ther 2003;25 (1) :150-168) en el que es compara l'eficàcia analgèsica de 3 dosis de buprenorfina transdèrmica (35, 52,5 i 70 mcg/h) front a placebo, buprenorfina transdèrmica va ser sols lleugerament millor que placebo en quant a la proporció de malalts responedors. En quant a la reducció dels requeriments de dosis addicionals de buprenorfina, si que va ser superior a placebo, però no respecte a les altres variables (alleujament del dolor, intensitat del dolor i temps de son no alterat pel dolor). Aquest estudi té importants limitacions com son l'escàs nombre de malalts inclosos i la seva curta durada pel tractament d'una dolença crònica. A més, la fitxa tècnica del producte indica que l'experiència en aplicacions durant més de 2 mesos es limitada.

*Conclusió:* Si la buprenorfina, per sí, com analgèsic, està cada vegada menys emprada en el dolor crònic, la buprenorfina transdèrmica de la que no es disposa de estudis suficients per establir conclusions i menys d'estudis comparatius de buprenorfina transdèrmica front als altres opioides (morfina oral o fentanil transdèrmic) en el tractament del dolor crònic, es impossible poder establir quin ha de ser el seu lloc en terapèutica.

### ***Fentanil transmucosa oral***

Aquesta especialitat representa una nova forma farmacèutica, via d'administració e indicació del fentanil en el tractament del dolor crònic del càncer: el tractament del dolor irruptiu en malalts que ja reben tractament de manteniment amb opiacis pel dolor crònic en càncer.

El dolor irruptiu es una exacerbació transitòria de dolor, d'aparició sobtada i d'intensitat moderada a severa, en malalts amb dolor crònic estable i persistent controlat per altres mitjans.

Amb aquesta forma d'administració es pretén una absorció més ràpida a través de la mucosa oral i una biodisponibilitat més elevada, perquè s'evita la metabolització hepàtica de primer pas.

El fentanil oral transmucosa està disponible en forma d'una matriu edulcorada que s'ha de dissoldre a la boca permetent la ràpida absorció d'una part de la dosis, directament a través de la mucosa oral.

Es un comprimit fixat a un pal similar a una "piruleta". El pacient s'ha de posar el comprimit a la boca, desplaçar-lo d'un cantó cap a l'altre amb l'ajut del pal, i deixar-lo fondre durant un quart d'hora sense mastegar-lo ni empassar-se la saliva.

Aquesta formulació es ràpidament absorbida, produeix analgesia en 5-10 minuts i es de curta durada. En comparació amb l'administració oral s'assoleix

una concentració plasmàtica més alta i en menys temps (entre 20 i 40 minuts després de 15 minuts de tenir el comprimit a la boca).

No s'ha d'administrar en pacients que no hagin rebut opiacis prèviament, perquè augmenta el risc de depressió respiratòria i no s'ha determinat la dosi adequada en aquests pacients.

Es disposa de diverses presentacions que contenen fentanil 200, 400, 600, 800, 1200, i 1600 mcg i es indispensable realitzar un ajust individual de la dosi degut a que la dosi de fentanil oral transmucosa no es pot predir a partir de la quantitat total diària d'opiàci utilitzada per tractar el dolor estable.

La dosi inicial recomanada es de 200 mcg i, si no s'obté una analgesia adequada en els 15 minuts següents a l'administració d'una dosi, se'n pot administrar una segona unitat de la mateixa dosi. No es recomana més de dues unitats per tractar un episodi de dolor. S'ha de anar augmentant segons sigui necessari dins del rang de dosis (200-1600 mcg) fins assolir la dosi eficaç utilitzant una sola unitat de dosificació per episodi de dolor irruptiu. Un cop determinada la dosi, s'ha de mantenir i limitar el consum a un màxim de 4 unitats de fentanil oral transmucosa al dia.

*Eficàcia:* A banda dels estudis per titulació de dosi i dels estudis comparatius amb placebo on va demostrar la seva eficàcia, només es disposa d'un assaig clínic comparatiu amb morfina d'alliberació immediata i que presenta varies deficiències metodològiques. Es van incloure 134 malalts tractats amb morfina per via oral o fentanil transdermic i que patien de 1 a 4 episodis al dia de dolor. Només es van avaluar els resultats en els malalts que van respondre a fentanil oral transmucosa (biaix de selecció). El fentanil oral va resultar superior a la morfina en l'alleujament del dolor (diferència molt petita, només 0,5 punts d'una escala de 10 punts), però la rellevància clínica d'aquestes diferències es poc clara i probablement serien indetectables en la pràctica clínica. A més, tampoc s'observa el teòric inici d'acció més ràpid de fentanil transmucosa, ja que les diferències amb la morfina d'alliberació immediata van ser semblants en tots els trams de temps mesurat. (Coluzzi, Pain 2001;91:123-130).

El cost d'una unitat de fentanil per via oral transmucosa es molt superior al d'una dosi de morfina d'alliberació immediata.

*Conclusió:* El fet de que les teràpies que s'utilitzen fins ara per tractar aquest tipus de dolor no hagin sigut objecte d'assaigs clínics comparatius dificulta la seva avaluació. L'únic estudi en que es comparava fentanil oral transmucosa amb morfina d'alliberació immediata presenta deficiències metodològiques que limiten la possibilitat de pronunciar-se sobre les suposades avantatges.

A més, el tractament amb fentanil transmucosa pot presentar alguns inconvenients afegits:

- El fet que no existeixi correlació entre la dosi de manteniment d'opiacis emprada i la dosi eficaç de fentanil oral transmucosa (cosa que si passa amb morfina d'alliberació ràpida) obliga a realitzar sempre una titulació de dosi començant per la de 200 mcg, el que suposa un retràs en el control del dolor irruptiu (en l'assaig comparatiu la dosi de 200 mcg només va ser efectiva en un 10% dels malalts).
- En l'assaig, amb el fentanil transmucosa es va observar una gran dispersió en el rang de dosis efectives, mentre que amb morfina

d'alliberació ràpida la majoria de malalts (73%) va assolir un control eficaç del dolor amb dosis de 15 a 30 mg.

Per tant, no hi ha evidència suficient per afirmar que fentanil oral transmucosa sigui superior a la morfina d'alliberació ràpida, ni que pugui ser una alternativa en els malalts amb que la morfina d'alliberació ràpida no controla adequadament el dolor irruptiu.

### **DEXKETOPROFÉ injectable**

Es l'enantiomer actiu del ketoprofé que ha sigut aprovat en els 15 països de la Unió Europea, per reconeixement mutu, contra el dolor agut de moderat a intens tal com dolor postoperatori, còlic renal o dolor lumbar agut.

Les preteses avantatges que presenta el laboratori son: rapidesa d'acció analgèsica, eficàcia analgèsica comparable a tramadol i a diclofenac, i disponibilitat de totes les vies d'administració (IV bolus, IV perfusió o IM) amb un bon perfil de seguretat.

A continuació, farem un informe complet de valoració del fàrmac per veure que representen les possibles avantatges, que el laboratori ens presenta, per a la terapèutica analgèsica del nostre entorn. Els criteris que seguirem seran els establerts com a criteris de selecció de medicaments per les Comissions de Farmàcia i Terapèutica: eficàcia, seguretat, cost-efectivitat i adequació a la població atesa.

## DEXKETOPROFÉ TROMETAMOL. Octubre 2003

### 1. Identificació del fàrmac

Dexketoprofé trometamol, Amp 50mg/2ml

### 2. Àrea descriptiva del medicament

Denominació comú internacional: Dexketoprofé (DCI) trometamol Grup terapèutic: M01AE. Antiinflamatoris derivats de l'àcid propiònic  
Es la sal trometamina de l'àcid S(+)-2-(3-benzoilfenil) propiònic

#### Noms comercials i presentacions

NOM COMERCIAL	PRESENTACIÓ	LABORATORI	PVL + iva
Enantyum	Amp 50mg/2 ml EC 100 u.	Menarini	0,99 € unitat(EC)
Quiralam	Amp 50mg/2ml EC 100 u.	Guidotti Farma	0,99 € unitat(EC)
Pysal	Amp 50mg/2ml EC 100 u.	Fermon	0,99 € unitat(EC)
Ketesse	Amp 50mg/2ml EC 100 u.	Tecefarma	0,99 € unitat(EC)

### 3. Àrea d'acció farmacològica

#### 3.1. Indicacions clíniques formalment aprovades a Espanya (fitxa tècnica):

Tractament simptomàtic del dolor agut de moderat a intens, quan l'administració oral no es apropiada, tal com dolor postoperatori, còlic renal i dolor lumbar.

#### 3.2. Mecanisme d'acció (fitxa tècnica)

Fàrmac analgèsic, antiinflamatori i antipirètic que pertany a la família dels antiinflamatoris no esteroïdals derivats de l'àcid propiònic.

El seu mecanisme d'acció es relaciona amb la disminució de la síntesis de prostaglandines mitjançant la inhibició de la via de la ciclooxigenasa. Inhibeix tant l'activitat de la COX-1 com la COX-2. A més de la inhibició de la síntesi de prostaglandines podria tenir un efecte sobre altres mediadors de la inflamació com les quinines, exercint una acció indirecta que es sumaria a la seva acció directa.

#### 3.3 Posologia (fitxa tècnica)

*Adults.* La dosi recomanada es de 50 mg/8-12 hores. Si fos necessari, l'administració pot repetir-se passades 6 hores. La dosi total diària no ha de sobrepassar els 150 mg. La solució injectable està indicada pel seu ús a curt termini. El tractament ha de limitar-se al període simptomàtic agut (no més de 2 dies) i passar a via oral quan sigui possible.

*Ancians.* En general no es requereix ajust de dosi en malalts ancians. Si hi ha deteriorament de la funció renal no passar de 50 mg/dia.

*Insuficiència hepàtica.* En cas de disfunció hepàtica lleu a moderada (puntuació Child-Pugh 5-9), no passar de 50 mg/dia. Si hi ha disfunció hepàtica severa, (puntuació Child-Pugh 10-15) no emprar.



*Insuficiència renal.* En malalts amb insuficiència renal lleu (aclarament creatinina 50-80 ml/min) reduir la dosi a 50 mg/dia. En malalts amb IR moderada o severa (aclarament de creatinina <50ml/min), no utilitzar.

*Nens i adolescents.* La seva seguretat i eficàcia no ha estat establerta en aquest grups de edat i no ha d'emprar-se.

### 3.4 Farmacocinètica.

Es pot emprar per via IV e IM. En els estudis realitzats l'inici de l'efecte analgèsic va ser més ràpid que el ketoprofè racèmic ( $C_{max}$  i  $T_{max}$  superiors). Després de l'administració IM les concentracions màximes s'obtenen als 20 minuts (rang de 10 a 45 minuts). Com la resta d'AINE té una alta unió a proteïnes plasmàtiques (99%), quedant la fracció lliure com responsable de l'acció terapèutica. Aquesta unió condiciona el maneig dels AINEs de forma concomitant amb fàrmacs de marge terapèutic estret (hidantoïnes, hipoglucemiants, warfarina, acetazolamina, àcid valpròic), que es poden veure desplaçats d'aquesta unió i produir toxicitat a dosis correctes d'administració. La semivida d'eliminació es entre 1-2,7 hores. La principal via d'eliminació es la glucuronoconjugació seguida d'excreció renal.

## 4. Avaluació de l'eficàcia

S'ha realitzat una recerca bibliogràfica de fonts primàries, localitzant els articles originals publicats en revistes mitjançant bases de dades bibliogràfiques (Medline, Embase). Només s'ha trobat un sol assaig publicat en les revistes indexades, un altra publicat en una revista no indexada i 6 que son comunicacions a Congressos. En total s'han localitzat 8 assaigs clínics.

### 4.1 Assaigs clínics comparatius disponibles

- 4 assaigs clínics en dolor postoperatori en els que es comparava el dexketoprofè amb el seu racèmic ketoprofè o amb diclofenac o tramadol. En cap dels assaigs dexketoprofè va demostrar ser superior als seus comparadors.
- 3 assaigs clínics en dolor per còlic renal on el dexketoprofè es comparava amb ketoprofè o dipirona. Tampoc en cap assaig va demostrar ser significativament superior al fàrmac amb que es comparava.
- 1 assaig en dolor muscle-esquelètic on es comparava dexketoprofè amb diclofenac on va demostrar que eren igualment eficaços.

### 4.2. Tabulació i resum de resultats dels EECC comparatius:

a) Assaigs clínics en dolor postoperatori

Taula 1. Dolor postoperatori						
Referència	Núm. de malalts	Mètode	Tractament comparat (dosi / dia)	Duració mitja	Variables d'eficàcia	p
Hanna MH, Br J Clin Pharmacol,	172 Cir ortopèdica	Doble cec	Dexketoprofè 50 mg IM /12h Ketoprofè 100 mg IM /12h	2 dosis 2 dosis	39,7 % 36,3 % Estalvi de morfina	Ns

**Comissió de Farmàcia: Selecció de medicaments**  
**XIII Jornada Serveis de Farmàcia d'Hospitals Comarcals de Catalunya**  
**Olot, Octubre 2003**

2003					vs placebo	
Peat S, World Congress on pain 2002	215 Cir ortopèdica	Doble cec	Dexketoprofè 50 mg IV / 6h Tramadol 100 mg IV / 6h	2 dosis 2 dosis	22,7% 27,2% Estalvi de morfina vs placebo	Ns
Zippel H, World Congress on pain 2002	252 Cir ortopèdica	Doble cec	Dexketoprofè 50 mg / 12 h IV Ketoprofè 100 mg / 12h IV	2 dies 2 dies	SAPID <sub>0,25-6H</sub> 311 SAPID <sub>0,25-6H</sub> 326	Ns
Miralles F, World Congress on pain 2002	323 Cir ginecològica	Doble cec	Dexketoprofè 25 mg IM /8h Dexketoprofè 50 mg IM /8h Diclofenac 75 mg IM /8h	2 dosis	14,8 % 44,9 % 58,4 % Estalvi de morfina vs placebo	Ns

En l'estudi de **Hanna** es va avaluar l'eficàcia analgèsica de l'administració de 50 mg IM de dexketoprofè trometamol front a la dosi enantiomericament equivalent del racèmic (ketoprofè 100 mg IM), amb morfina amb bomba de PCA com a rescat, en malalts amb dolor moderat a intens sotmesos a recanvi protèsic de maluc (60%) o genoll (40%). La variable principal de l'estudi era el consum total de morfina en 24 hores (CAM) (dosis de càrrega + bomba de PCA) Aquest estudi es va controlar amb un grup placebo que va rebre morfina IV amb una dosi de càrrega en bolus de 2 a 5 mg seguit d'administració a demanda mitjançant bomba de PCA. El grup tractat amb dexketoprofè trometamol 50 mg IM va presentar una reducció significativa del consum total de morfina i del temps fins a la primera demanda de PCA, respecte al grup control que només rebia morfina. En ambdós casos els valors obtinguts amb dexketoprofè trometamol van ser inferiors a ketoprofè però sense diferències significatives. (veure quadre resum de l'estudi)

	<b>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</b>
<b>Tipus d'estudi</b>	Assaig clínic, multicèntric, doble cec, randomitzat
<b>Descripció</b>	172 malalts de 18 a 75 anys sotmesos a recanvi protèsic de maluc (60%) o genoll (40%) i amb dolor moderat a intens, van ser assignats aleatòriament (sense especificar el mètode) a rebre 50 mg de dexketoprofè trometamol IM, o 100 mg Ketoprofè IM o placebo. El grup amb placebo va rebre morfina IV una dosi inicial de 2-5mg per estabilitzar el dolor i bomba de PCA. Els altres dos grups actius també van rebre dosi de morfina de càrrega i bomba de PCA. Variable eficàcia principal: Consum total de morfina (CAM) Variables secundàries: Dosis de morfina a les 0, 12 i 24h; Temps fins a la 1ª dosi de càrrega i fins a la 1ª dosi de PCA, intensitat del dolor (escala analògica visual VAS i escala verbal) i qualitat del son. Variables de seguretat: Efectes adversos, sedació, dolor al lloc de la injecció, pèrdua de sang als apòsits i paràmetres de laboratori
<b>Validesa</b>	Els tres grups eren comparables a l'inici de l'estudi respecte a les variables demogràfiques i la intensitat de dolor. No es realitza anàlisi per intenció de tractar
<b>Resultats de l'estudi</b>	El grup tractat amb dexketoprofè trometamol va presentar una reducció significativa del consum de morfina del 39,7% respecte al placebo, però no significativa respecte a ketoprofè (36,3%). El temps fins a la primera dosi de PCA va ser significativament inferior respecte a placebo en el grup de dexketoprofè. La intensitat del dolor va ser significativament inferior respecte a placebo en el grup de dexketoprofè en els tres períodes de temps (a les 6, 12 i 24 hores), mentre la resta de variables no van presentar diferències significatives només una major sedació en els dos grups de tractament actius front a placebo.
<b>Conclusions autors</b>	En dolor postoperatori després de cirurgia ortopèdica major, l'administració de dexketoprofè trometamol 50 mg IM va assolir un bon nivell d'eficàcia analgèsica, valorada com estalvi del consum de morfina i millor qualitat de son.
<b>Comentaris / Revisor</b>	Estudi finançat per laboratoris Menarini No es realitza anàlisi per intenció de tractar Demostra l'eficàcia del dexketoprofè en analgesia balancejada però només com estalvi de morfina, la intensitat del dolor va ser igual que amb morfina sola i els efectes secundaris derivats de més dosi de morfina tampoc van ser significatius

En l'estudi de **Peat** es va avaluar l'eficàcia analgèsica d'una pauta de 50 mg de dexketoprofè trometamol IV cada 6 hores front a tramadol 100 mg en bolus (total 2 dosis), amb morfina amb bomba de PCA com a rescat, en malalts sotmesos a un recanvi protèsic de maluc (80%) o genoll (20%). Aquest estudi es va controlar amb un grup placebo que va rebre morfina IV amb bomba de PCA. El consum horari de morfina va ser similar en els dos grups actius i en ambdós casos significativament inferior al consum en el grup placebo (reducció mitja de 0,5 mg/h). Al llarg de les 12 hores que va durar l'estudi la reducció en el consum total de morfina en els grups actius va ser de 9 mg (aprox. un terç) en comparació amb el grup placebo, però sense diferències significatives entre dexketoprofè i tramadol.

En l'estudi de **Zippel** es va avaluar l'eficàcia analgèsica i l'inici de l'acció analgèsica de l'administració IV de dexketoprofè trometamol 50 mg front a la dosi enantiomèricament equivalent del racèmic (Ketoprofè 100 mg), amb morfina o paracetamol com a rescat, en malalts sotmesos a un recanvi de pròtesi de maluc (70%) o genoll (30%). Dexketoprofè trometamol 50 mg va presentar una eficàcia analgèsica equivalent a Ketoprofè 100 mg respecte a la variable principal  $SAPID_{0-8h}$  (Suma de diferències d'intensitat de dolor en les primeres 8 hores). El temps fins a l'inici de l'analgèsia i el temps fins a obtenir la màxima diferència d'intensitat del dolor  $PID_{max}$  van ser lleugerament inferiors en els malalts amb dexketoprofè trometamol però les diferències no van ser significatives.

En l'estudi de **Miralles** es va avaluar l'eficàcia analgèsica d'una pauta de tractament de dexketoprofè trometamol IM cada 8 hores (total 2 dosis) a dosis de 25 i 50 mg front a diclofenac 75 mg cada 8 hores en malaltes sotmeses a cirurgia abdominal ginecològica (histerectomia i/o anexectomia o mioma uterí). Aquest estudi es va controlar amb un grup placebo que va rebre morfina IV amb administració a demanda mitjançant bomba de PCA, al igual que els dos grups actius que també rebien morfina com a medicació de rescat. Les malaltes que van rebre dexketoprofè 50 mg o diclofenac 75 mg van necessitar una mitjana d'un 45% menys de morfina que les que varen rebre placebo. No obstant, no hi va haver diferències significatives entre la dosis de morfina de les que van rebre dexketoprofè 25 mg o de les que van rebre placebo. La resta de paràmetres d'eficàcia avaluats van mostrar valors significativament superiors en els grups de dexketoprofè trometamol 50 mg i de diclofenac 75 mg respecte al grup placebo.

b) Assaigs en dolor per còlic renal.

Els tres estudis en còlic renal es van realitzar amb dexketoprofè 25 i 50 mg per via IM e IV (tant en perfusió continua com en bolus), en comparació amb ketoprofè racèmic a dosis equivalent de 100 mg i amb dipirona 2g. No es va utilitzar control amb placebo per raons ètiques. En tots els assaigs dexketoprofè va demostrar la mateixa eficàcia que ketoprofè o dipirona.

Taula 2. Dolor per còlic nefrític						
Referència	Núm. malalts	Mètode	Tractament comparat (dosi / dia)	Durada mitja	Variables d'eficàcia	p

**Comissió de Farmàcia: Selecció de medicaments**  
**XIII Jornada Serveis de Farmàcia d'Hospitals Comarcals de Catalunya**  
**Olot, Octubre 2003**

Sánchez-Carpena, Clin Drug Invest 2003	333	Doble cec	Dexketoprofè 25 mg IM Dexketoprofè 50 mg IM Dipirona 2 g IM	1 dosi 1 dosi 1 dosi	SPID 8.3, SAPID 252.6, TOTPAR 14.4 SPID 8.7, SAPID 258.9, TOTPAR 14.2 SPID 8.1, SAPID 244.5, TOTPAR 14.2	Ns
Debré, World Congress on pain 2002	197	Doble cec	Dexketoprofè 50 mg IV Ketoprofè 100 mg IV	1 dosi 1 dosi	SAPID <sub>0,25-6H</sub> 363 SAPID <sub>0,25-6H</sub> 371	Ns
Sanchez-Carpena, Annual Scientific Meeting Pain Society 2003	308	Doble cec	Dexketoprofè 25 mg IV + 25 mg or /8h Dexketoprofè 25 mg IV + 25 mg or /8h Dipirona 2 g IV + 575 mg or /8h	1 dosi 1 dosi 1 dosi	SPID SAPID TOTPAR SPID SAPID TOTPAR SPID SAPID TOTPAR  Dades no disponibles	Ns

SPID (Sum of pain intensity differences on the verbal scale)

SAPID (Sum of pain intensity differences on the VAS) (VAS visual analogue scale)

TOTPAR (Total sum of pain relief)

En l'assaig de **Sánchez-Carpena** es va avaluar l'eficàcia analgèsica de dos dosis de dexketoprofè trometamol (25 i 50 mg) per via IM, front a la dosi equivalent de dipirona (2g). Els tres grups no van presentar diferències significatives en l'alleujament del dolor ni en la disminució de la intensitat, a les 6 hores de durada de l'assaig, en cap de les variables d'eficàcia estudiades (SPID, SAPID, TOTPAR). Les diferències d'intensitat del dolor mesurades mitjançant escala analògica visual i escala verbal van ser més elevades en els dos grups que van rebre dexketoprofè trometamol en comparació amb el grup que va rebre dipirona durant la primera hora de tractament, però només va ser estadísticament significativa front a dipirona als 15 i als 30 minuts. També es va obtenir significació estadística en el temps fins a assolir el PAR 50% (alleujament del dolor igual o superior al 50%) que va ser de 15 minuts amb dexketoprofè trometamol i de 30 minuts amb trometamol. (veure quadre resum)

	<b>Sánchez-Carpena J, Sesma-Sanchez J, Sánchez-Juan C, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23(2): 139-152</b>
<b>Tipus d'estudi</b>	Assaig clínic, multicèntric, doble cec, randomitzat
<b>Descripció</b>	333 malalts de 18 a 70 anys amb diagnòstic de còlic renal, amb dolor moderat a sever (VAS score .40, van ser assignats aleatòriament a rebre 1 dosi de 25 o de 50 mg de dexketoprofè trometamol IM, o 1 dosi de 2 g de dipirona IM. No s'inclou un grup placebo per raons ètiques.  Variable eficàcia principal: Suma de diferències d'intensitat de dolor (SPID i SAPID), i alleujament total del dolor (TOTPAR), mesurades per les escales analògica visual i verbal dels 15 minuts a les 6 hores. Variables secundàries: Màxima diferència d'intensitat dolorosa (PID <sub>max</sub> ), Màxim alleujament del dolor (PAR <sub>max</sub> ), temps fins assolir el PID <sub>max</sub> i el PAR <sub>max</sub> , Nombre de malalts que van assolir el PAR <sub>50%</sub> , i mitjana de temps fins assolir el PAR <sub>50%</sub> , duració de l'analgèsia, nombre de malalts que prenen medicació de rescat i temps fins al rescat; avaluació global de l'eficàcia analgèsica realitzada pel malalt. No es va observar relació dosi-efecte en els dos grups de dexketoprofè. Variables de seguretat: Efectes adversos detectats
<b>Validesa</b>	Els tres grups eren comparables a l'inici de l'estudi respecte a les variables demogràfiques i la intensitat de dolor. Es desconeix l'existència d'altre patologia de base en els malalts, com també dades de pes i alçada. No es disposa de dades sobre la medicació de rescat administrada. No es realitza anàlisi per intenció de tractar.
<b>Resultats de l'estudi</b>	No s'observen diferències significatives entre els tres grups de tractament en cap de les variables principals de l'estudi. En les variables secundàries, les diferències d'intensitat del dolor van ser més elevades en els dos grups que van rebre dexketoprofè trometamol que en el grup que va rebre dipirona durant la primera hora de tractament, però només va assolir significació estadística als 15 i 30 minuts. També el temps fins assolir el PAR <sub>50%</sub> va ser significativament inferior (15 min p=0.007) en els dos grups de dexketoprofè que en el grup de dipirona.
<b>Conclusions autors</b>	En el dolor còlic l'administració de dexketoprofè trometamol 25 o 50 mg IM va demostrar una eficàcia analgèsica comparable a dipirona 2g IM, però significativament anterior en el temps. Això constata un inici d'acció més ràpid per part de dexketoprofè trometamol
<b>Comentaris / Revisor</b>	Estudi finançat per laboratoris Menarini

No es realitza anàlisi per intenció de tractar Demuestra igualtat d'eficàcia del dexketoprofè front a la dipirona en dolor còlic, tan sols un inici d'acció una mica més ràpid
---

En l'assaig de **Debré**, un estudi de no inferioritat, es va valorar l'eficàcia analgèsica en el tractament del còlic renal de dexketoprofè trometamol 50 mg IV front al seu enantiomer racemicament equivalent ketoprofè també per via IV. Tots dos en perfusió continua durant 30 minuts. Els dos fàrmacs van ser equivalents en les diferències d'intensitat del dolor amb el temps.

En un altre estudi de **Sánchez-Carpena** es va avaluar l'eficàcia analgèsica de dexketoprofè trometamol a dosis de 25 i 50 mg per via IV (bolus) seguit de 25 mg/8h de dexketoprofè via oral (3 dosis) comparat amb 2 g de dipirona en perfusió IV de 15 minuts i dipirona oral 575 mg /8h.

Els resultats de les variables principals de l'estudi (SAPID, SPID, TOTPAR-6h) van ser semblants entre dexketoprofè 50 mg i dipirona, i més alts que dexketoprofè 25 mg.

Les diferències en la intensitat del dolor (mesurada en les escales analògica i verbal) i l'alleujament del dolor (mesurat amb escala verbal) van resultar estadísticament significatives a favor de dexketoprofè trometamol a dosis de 25 i 50 mg front a dipirona 2g, als 10 minuts després de l'administració, però després ja no. El percentatge de malalts amb VAS inferiors a 30 mm (pacients alleujats de dolor) al llarg del període postractament va ser estadísticament superior amb dexketoprofè 50 mg front a dipirona 2 g als 20 i 30 minuts després del tractament però no més tard.

En els malalts on es va valorar la continuació del tractament amb via oral no hi van haver diferències significatives entre els dos grups, valorant la intensitat del dolor amb escales VAS i verbal, encara que els valors van ser més elevats amb dipirona. Només en les malalts amb VAS > 30 mm la mitja d'intensitat dolorosa va ser superior i estadísticament significativa en els malalts tractats amb dipirona 575 mg respecte als tractats amb dexketoprofè trometamol 25 mg.

#### C) Assaigs en dolor muscle-esquelètic.

Referència	Núm. malalts	Mètode	Tractament comparat (dosi / dia)	Durada mitja	Variables d'eficàcia	p
Capriati A, World Congress on pain 2002	370	Doble cec	Dexketoprofè 50 mg / 12h IM Diclofenac 75 mg / 12h IM	2 dies 2 dies	SAPID <sub>0-6h</sub> 295.6 SAPID <sub>0-6h</sub> 284.2	Ns

L'assaig de **Capriati** es un estudi de no inferioritat per mesurar l'eficàcia de dexketoprofè trometamol 50 mg IM front diclofenac 75 mg IM, en dolor lumbar agut de intensitat moderada a severa (VAS>50mm). Els resultats de la variable principal SAPID<sub>0-6h</sub>, van ser similars en ambdós grups, demostrant-se la equivalència de ambdós, també van ser molt similars la diferència màxima d'intensitat del dolor (PIDmax) i el temps en assolir-la.

**4.3. Revisions.** No es coneixen metaanàlisis o revisions publicades i les seves conclusions

**4.4. Avaluació de fonts secundàries.** Opinions d'experts expressades en recomanacions o Guies de pràctica clínica, editorials de revistes, revisions. No es coneixen

### 5. Avaluació de la seguretat

**5.1. Descripció dels efectes secundaris** més significatius (per la seva freqüència o gravetat) i la seva incidència (informe tècnic i assaigs clínics)

QUADRE DE REACCIONS ADVERSES (segons fitxa tècnica)

ORGAN/SISTEMA	FREQÜENTS (1-10%)	POC FREQÜENTS (0,1-1%)	RARES (0,01-0,1%)	MOLT RARES / CASOS AILLATS (<0,01%)
Alteracions de la sang i sistema limfàtic	-----	Anèmia	-----	Neutropènia, trombocitopenia
Alteracions del metabolisme i nutrició	-----	-----	Hiperglicèmia, hipoglicèmia, hipertriglicèridèmia	-----
Alteracions del sistema nerviós	-----	Cefalea, mareig, insomni, somnolència	Parestèsia	-----
Alteracions oculars	-----	Visió borrosa	-----	-----
Alteracions de l'oïda i del laberint	-----	-----	Tinnitus	-----
Alteracions cardíques	-----	-----	Extrasístole, taquicàrdia	-----
Alteracions vasculares	-----	Hipotensió, sufocació	Hipertensió, edema perifèric, tromboflebitis superficial	-----
Alteracions respiratòries, toràciques i mediastíniques	-----	-----	Braquípnea	Broncoespasme, dispnea
Alteracions gastrointestinals	Nàusees, vòmits	Dolor abdominal, dispepsia, diarrea, restrenyiment, hematemesis, sequedat de boca	Úlcera pèptica, hemorràgia o perforació, anorexia	Alteracions pancreàtiques
Alteracions hepatobiliars	-----	-----	Enzims hepàtiques augmentades, molèsties hepàtiques, icterícia	Alteracions hepàtiques
Alteracions de la pell i teixit subcutani	-----	Dermatitis, prurit, rash cutani, sudoració incrementada	Urticària, acne	Reaccions mucocutànies greus (síndrome de Steven Johnson, Lyell), angioedema, altres reaccions cutànies, reaccions de fotosensibilitat
Alteracions musculoesquelètiques, del teixit connectiu i òssies	-----	-----	Rigidesa muscular, rigidesa articular, rampes musculars	-----
Alteracions renals i urinàries	-----	-----	Poliúria, dolor renal	Alteracions renals (nefritis o síndrome nefròtic)
Alteracions del sistema reproductor	-----	-----	Femení: alteracions menstruals Masculí: alteracions prostàtiques	-----
Alteracions generals i del lloc d'administració	Dolor en el lloc d'injecció	Reaccions, inflamació, picor, hemorràgia en el lloc d'injecció; pirexia, cansament, dolor,	Dolor lumbar, síncope, calfreds	Anafilaxia, edema facial

		sensació de fred		
Investigacions (assaigs de laboratori)	-----	-----	Cetonuria, proteinuria	-----

Altres reaccions adverses que podrien presentar-se, ja que s'han observat amb altres AINES i poden estar relacionades amb els inhibidors de la síntesi de prostaglandines, són: meningitis asèptica, la qual predominantment podria passar en malalts amb lupus eritematòs sistèmic o malaltia mixta del teixit connectiu, i reaccions hematològiques (púrpura, anèmia aplàsica i hemolítica, rarament agranulocitosi e hipoplàsia medul·lar).

**5.2 Assaigs clínics comparatius.** En els assaigs comparatius amb els altres AINES no es van observar diferències estadísticament significatives en la freqüència d'aparició d'efectes adversos sent la majoria de tipus gastrointestinal (nàusees i vòmits) i dolor en el punt d'injecció. No obstant, la mida de la mostra no va ser dissenyada per detectar efectes adversos.

El risc de sagnat amb dexketoprofè trometamol no va augmentar respecte a tots els comparadors actius (ketoprofè i diclofenac. S'exclou tramadol per no tenir efecte sobre l'agregació plaquetària). (Informació del laboratori extreta de l'anàlisi per separat de tots els esdeveniments hemorràgics de tots els estudis)

L'anàlisi del risc hemorràgic en malalts amb dolor postoperatori

	<b>Dexketoprofè trometamol (n=419)</b>	<b>Placebo (n=205)</b>	<b>Comparadors actius (N=265)</b>	<b>Risc relatiu (95% interval de confiança) Dexketoprofè vs placebo</b>	<b>Risc relatiu (95% interval de confiança) Dexketoprofè vs comparadors actius</b>
Núm. de malalts amb al menys un esdeveniment advers hemorràgic	50 / 419 (11,9%)	22 / 205 (10,7%)	31 / 265 (11,7%)	1,11 (0,69 a 1,78)	1,02 (0,67 a 1,55)
Núm. de malalts amb al menys una reacció adversa hemorràgica	16 / 419 (3,8%)	4 / 205 (2,0%)	15 / 265 (5,7%)	1,96 (0,66 a 5,78)	0,68 (0,34 a 1,34)

Comparadors actius: ketoprofè i diclofenac. L'interval de confiança per dexketoprofè trometamol compren el valor 1)

Esdeveniments adversos hemorràgics: anèmia, hematemesi, hemorràgia en el lloc d'injecció, hematoma en el punt d'injecció

Estimació del risc relatiu d'hemorràgia en els malalts amb dolor postoperatori tractats amb dexketoprofè trometamol, placebo o comparadors actius tipus AINE als que s'administra heparina de baix pes molecular (HBPM). (Informació del laboratori a partir de l'anàlisi de malalts amb dolor postoperatori que van rebre una HBPM)

<b>Núm. de malalts amb al menys un esdeveniment advers</b>	<b>Dexketoprofè trometamol (n=419)</b>	<b>Placebo (n=205)</b>	<b>Comparadors actius (n=265)</b>	<b>Risc relatiu (95% interval de confiança) Dexketoprofè vs placebo</b>	<b>Risc relatiu (95% interval de confiança) Dexketoprofè vs</b>
--	--	------------------------	-----------------------------------	---	---

hemorràgic				comparadors actius	
<b>Amb anticoagulants</b>	34 / 304 (11,2%)	11 / 142 (7,7%)	20 / 204 (9,8%)	1,44 (0,75 a 2,77)	1,14 (0,68 a 1,93)
<b>Sense anticoagulants</b>	16 / 115 (13,9%)	11 / 63 (17,5%)	11 / 61 (18,0%)	0,80 (0,39 a 1,61)	0,77 (0,38 a 1,56)

Comparadors actius: ketoprofè i diclofenac

Els resultats indiquen que no hi va haver un augment significatiu del risc hemorràgic en els malalts amb dolor postoperatori que van rebre una heparina de baix pes molecular

**5.3 Fonts secundàries.** No aporten informació addicional

#### 5.4. Precaucions d'ús:

Les mateixes que la resta d'AINEs (veure fitxa tècnica).

La seguretat d'ús en nens no ha estat establerta.

Administrar amb precaució en malalts amb història de al·lèrgies.

### 6. Àrea econòmica

Cost tractament comparat:

	Cost unitari	Dosis/dia	Cost tractament / dia
Diclofenac 75 mg	0,22 €	75 mg/8 h	0,66 €
Ketorolac 30 mg	0,75 €	30 mg/8 h	2,25 €
Dipirona 2g	0,11 €	2 g/8h	0,33 €
Tramadol 100 mg	0,31 €	100 mg/8h	0,93 €
Dexketoprofè 50 mg	0,99 €	50 mg/8h	2,97 €

Preus amb descomptes inclosos

Amb les dades de preus de compra d'una mitjana d'hospitals comarcals, tots els altres fàrmacs resulten més barats que dexketoprofè: dipirona 89%, diclofenac 78%, tramadol 69% i ketorolac 24%.

### 7. Àrea de conclusions

#### 7.1. Resum dels aspectes més significatius.

Dexketoprofè trametamol és un AINE per via parenteral (disponible per via oral des de l'any 1996) indicat en el tractament simptomàtic del dolor agut de moderat a intens, quan l'administració oral no és apropiada, tal com dolor postoperatori, còlic renal i dolor lumbar.

#### a) Eficàcia:

La seva eficàcia en els escassos assaigs clínics disponibles (la majoria són comunicacions a congressos amb dades insuficients per fer l'anàlisi) ha resultat semblant a altres AINEs amb més experiència d'ús com: diclofenac, metamizol o tramadol, tant en dolor postoperatori com en dolor còlic. L'única possible avantatge és la possibilitat d'administració tant per via IV com IM, que no es disposa amb el diclofenac, però sí amb metamizol. Els resultats sobre la



tendència a un inici d'acció més ràpid caldrà que siguin confirmats en estudis posteriors, a més la seva repercussió clínica d'aquest possible avantatge en la majoria de dolors postoperatoris on es tendeix a emprar analgesia balancejada queda anul·lada.

**b) Seguretat:**

Tot hi que s'ha mostrat tan segur com els altres AINEs, no es pot avaluar per via parenteral pels escassos estudis disponibles, però es té més experiència amb la via oral on no ha mostrat diferències respecte als altres AINEs.

No obstant, cal recordar que la durada màxima de tractament, recomanada en la fitxa tècnica, es de 2 dies i passar a via oral.

**d) Conclusions:**

En base a les dades disponibles, dexketoprofè trometamol ampolles no aporta cap avantatge significativa respecte als tractaments disponibles fins al moment i es molt més car.

**8. Bibliografia**

1. Fitxa tècnica d'Enantyum. Laboratori Menarini.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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(2): 139-152.
7. Debré F, Zapata A, Bertolotti M, et al. The analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol I.V. in renal colic: a double blind, randomised, active, controlled trial versus ketoprofen. 10th World Congress on Pain, IASP. August 17-22, 2002. San Diego, California. 1590-P138.
8. Sánchez-Carpena J, Dominguez-Hervella F, García I, et al. Intravenous dexketoprofen versus dipyron followed by an oral treatment in acute renal colic. The Pain Society (The British Chapter of IASP). Annual Scientific Meeting. April 1-4, 2003. Glasgow . P24.
9. Capriati A, Mas M, Bertolotti M, et al. Dexketoprofen trometamol I.M. injection in acute low back pain. 10th World Congress on Pain, IASP. August 17-22, 2002. San Diego, California. 112-P108.

**PARACETAMOL injectable**

El paracetamol va ser introduït en terapèutica l'any 1893, dotat de propietats analgèsiques i antipirètiques, d'evident utilitat clínica i escassa toxicitat a les dosis habituals. En els últims anys s'han publicat més de 900 estudis clínics amb paracetamol en diferents dolences osteoarticulars i diferents tipus d'algies, així com uns 30 metaanàlisis en els que s'ha comparat la seva activitat amb la d'altres fàrmacs. Tot això, ha permès consolidar el paracetamol en la terapèutica analgèsica, sense oblidar que el seu ús segur depèn en bona part de la seva correcta dosificació.

En l'any 1997 es comercialitzava el propacetamol (un profarmac del paracetamol) per la seva administració IV, i ara es comercialitza una nova formulació de paracetamol injectable.

Paracetamol 1 g es bioequivalent a propacetamol 2g després d'una sola infusió IV, el que demostra que totes les dades d'eficàcia de propacetamol que s'han publicat en els últims anys, son valides també per paracetamol (assaig de bioequivalència aportat pel laboratori).

No existeixen assaigs clínics amb paracetamol injectable, per tant per a la valoració posterior del fàrmac utilitzarem els assaigs fets amb propacetamol.

Les preteses avantatges que el laboratori presenta son:

- Té un demostrat perfil d'eficàcia.
- No es un profarmac i per tant evita errors de dosificació.
- Disminueix el dolor en el lloc de la injecció
- Evita la inducció de dermatitis de contacte en el personal sanitari encarregat de la seva manipulació.
- Estalvia la necessitat de realitzar una preparació prèvia a la seva administració.

Caldrà veure en la valoració que farem seguidament, que representen aquestes avantatges, no tan sols front el propacetamol, sinó front als altres analgèsics disponibles.

## PARACETAMOL INJECTABLE. Octubre 2003

### 1. Identificació del fàrmac:

Paracetamol (Perfalgan ® Lab Bristol-Myers Squibb)

### 2. Area descriptiva del medicament

Denominació comú internacional: Paracetamol (Acetaminofé). Grup terapèutic: N02BE: Analgèsic-antipirètic. Nom comercial: Perfalgan 10 mg/ml solució per perfusió IV. Presentacions: Vial de 1g/100 ml. Via d'administració: perfusió IV. Laboratori fabricant: Bristol-Meyers Squibb. Preu PVL: 2,15 € flascó 1g/100ml

### 3. Area d'acció farmacològica

#### 3.1 Indicacions clíniques formalment aprovades a Espanya (fitxa tècnica)

Tractament a curt termini del dolor moderat, especialment després de cirurgia i pel tractament a curt termini de la febre, quan l'administració per via intravenosa està justificada clínicament per una necessitat urgent de tractar el dolor o la hipertermia i/o quan no son possibles altres vies d'administració.

#### 3.2. Mecanisme d'acció

El mecanisme precís de les propietats analgèsiques i antipirètiques del paracetamol encara no s'ha establert; pot implicar accions centrals i perifèriques. Existeixen diversos mecanismes probables de l'efecte analgèsic del paracetamol. Es un inhibidor dèbil de la cicloxigenasa en teixits perifèrics, però es un inhibidor molt més potent d'aquest enzim en el cervell. També diferents estudis suggereixen altres possibles mecanismes d'acció centrals. També podria tenir un efecte perifèric sobre la formació o acció de determinats mediadors químics del dolor.

Només té un dèbil efecte antiinflamatori i no té efectes sobre el tracte gastrointestinal.

#### 3.3 Posologia (fitxa tècnica)

La via intravenosa està restringida a adults, adolescents i nens que pesen més de 33 Kg (aproximadament 11 anys).

*Adolescents i adults que pesen més de 50 kg:*

1 g de paracetamol (100 ml) per administració, fins a 4 al dia. L'interval mínim entre cada administració ha de ser de 4 hores. La dosi màxima diària es de 4g

*Nens que pesen més de 33 kg (aprox. 11 anys), adolescents i adults que pesen menys de 50Kg:*

15mg/kg de paracetamol per administració, es a dir, 1,5ml sol/kg. L'interval mínim entre cada administració ha de ser de 4 hores. La dosi màxima diària no superarà els 60mg/Kg (sense passar de 4g).

*Insuficiència renal greu:*

Es recomana augmentar l'interval mínim entre cada administració a 6 hores en malalts amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina 30 ml/min).

*Insuficiència hepàtica:*

Es recomana fer-lo servir amb precaució en insuficiència hepàtica i estarà contraindicat en cas d'insuficiència hepàtica greu.

La solució de paracetamol s'administra en perfusió intravenosa durant 15 minuts.

**3.4. Farmacocinètica**

L'administració IV de paracetamol té una biodisponibilitat absoluta, la farmacocinètica es lineal. (Vm 2-3 hores). No s'uneix extensivament a les proteïnes plasmàtiques. Es metabolitza al fetge i s'elimina per orina en 24 hores.

**4. Avaluació de l'eficàcia**

S'ha realitzat una recerca bibliogràfica de fonts primàries, localitzant els articles originals publicats en revistes mitjançant bases de dades bibliogràfiques (Medline, Embase). S'han localitzat 21 assaigs clínics randomitzats, tots ells realitzats amb propacetamol (profàrmac del paracetamol). No s'ha trobat cap assaig clínic randomitzat amb paracetamol.

Per la valoració de l'eficàcia només s'han tingut en compte els assaigs clínics comparatius amb un fàrmac actiu (11 referències), descartant-ne tres en que el comparador no es un fàrmac registrat a Espanya (nalbufina, nefopam, tenoxicam IV). En total, s'han valorat 8 assaigs clínics: 7 en dolor postoperatori i 1 com antipirètic en nens.

**4.1 Assaigs clínics comparatius disponibles**

Tots els assaigs disponibles, estan fets amb un nombre reduït de malalts i algun ells amb una qualitat metodològica deficient. En cap dels assaigs s'ha pogut demostrar una superioritat del paracetamol front al fàrmac comparador, ni un millor perfil de seguretat ja que els assaigs no estaven dissenyats per detectar efectes adversos.

**4.2. Tabulació i resum de resultats dels EECC comparatius**

a) Assaigs clínics en dolor postoperatori

Taula 1. Dolor postoperatori						
Referència	Núm. de malalts	Mètode	Tractament comparat (dosi / dia)	Duració mitja	Variables d'eficàcia	p
Siddik SM, Reg Anesth Pain 2001	80 Cessaria	Doble cec	Propacetamol 2g/6h IV Diclofenac 100 mg/8h rectal Propacetamol 2g + Diclofenac 100mg	24 hores 24 hores 24 hores	8,2% 46% 57% Estalvi morfina vs placebo	Ns P<0.05 P<0.05
Zhou TJ, Anesth Analg 2001	172 Cir ortopèdica	Doble cec	Propacetamol 2g IV Ketorolac 15 mg IV Ketorolac 30 mg IV Placebo	6 hores 6 hores 6 hores	PID 0,6 PAID 23.1 PRID 1.9 PID 0,8 PAID 19.6 PRID 2,3 PID 0,8 PAID 30.3 PRID 2,6 PID 0,3 PAID 14,1 PRID 1,2	Ns vs ketorolac, si vs placebo

**Comissió de Farmàcia: Selecció de medicaments**  
**XIII Jornada Serveis de Farmàcia d'Hospitals Comarcals de Catalunya**  
**Olot, Octubre 2003**

Dejonckheere M, Acta Anaesthesiol Belg 2001	80 Tiroidectomia	Doble cec?	Propacetamol 2g IV Tramadol 1.5mg/kg IV	1 dosis 1 dosis	% Dades no disponibles %  Estalvi de morfina no diferències VAS scores,	Ns  P=0.03
Varrassi G, Anesth Analg 1999	200 Cir ginecològica	Doble cec	Propacetamol 2g IV Ketorolac 30 mg IV	2 dosis 2 dosis	10.6 mg morfina 10.2 mg morfina Consum de morfina	Ns
Vuilleumier PA, Schweiz Med Wochenschr 1998	80 Cirurgia	Doble cec	Propacetamol 30mg/kg IV Morfina 0.2mg/kg IV	1 dosis 1 dosis	VAS score	P=0.05
Fletcher D, Can J Anaesth 1997	64 Cirurgia ortopèdica	Doble cec	Propacetamol 2g/6h IV Ketoprofè 50 mg/6h IV Propacetamol + Ketoprofè	2 dies 2 dies 2 dies	43.4 mg morfina 34.2 mg morfina 23.4 mg morfina Consum de morfina	P<0.05 Ns Versus l'associació

En l'estudi de **Siddik** amb 80 dones sotmeses a cèssaria electiva, no es va poder demostrar un estalvi significatiu de morfina en el grup de propacetamol respecte a placebo, en canvi si ho va aconseguir el diclofenac igual que l'associació de propacetamol més diclofenac. El nivell de dolor mesurat amb escala analògica visual (VAS score) a les dues hores va ser significativament més baix, respecte a placebo, en el grup de diclofenac i en l'associació dels dos, i semblant a placebo en el grup de propacetamol. A les 6 hores, només es mantenien les diferències significatives de diclofenac i de l'associació de propacetamol amb diclofenac, en el dolor en repòs.

En l'estudi de **Zhou** amb 164 malalts sotmesos a recanvi protèsic de maluc o genoll on es comparava l'eficàcia analgèsica de 2 g propacetamol (equivalent a 1g de paracetamol) amb 15 o 30 mg de ketorolac i amb placebo, no es va poder demostrar diferències significatives entre propacetamol i ketorolac 15 o 30 mg en la valoració de les diferències d'intensitat del dolor mesurades tan amb l'escala analògica visual (PAID) com amb l'escala verbal (PID), ni en les diferències en l'alleujament del dolor (PRID). Amb la resta de variables de l'estudi, les diferències tampoc van ser estadísticament significatives excepte una durada del temps d'analgèsia superior amb ketorolac 30 mg. (veure quadre resum de l'estudi)

	<b>Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus Ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement Anesth Analg 2001; 92(6): 1569-75</b>
<b>Tipus d'estudi</b>	Assaig clínic, doble cec, randomitzat
<b>Descripció</b>	172 malalts sotmesos a recanvi protèsic de maluc o genoll, amb dolor moderat a intens, van ser assignats aleatòriament l'endemà de la intervenció a rebre 2g propacetamol IV, o 15 mg de ketorolac IV o 30 mg Ketorolac IV o placebo. Tots els grups van rebre morfina en bomba de PCA com rescat. Variables eficàcia principals: Diferències d'intensitat del dolor mesurades per escala verbal (PID) o escala analògica visual (PAID) i diferències d'intensitat en l'alleujament del dolor (PRID). Variables secundaries: Temps d'inici de l'analgèsia, malalts que han experimentant analgèsia, malalts que reben medicació de rescat, temps fins a la medicació de rescat, dosis de morfina de rescat, valoració global del tractament. Variables de seguretat: Efectes adversos
<b>Validesa</b>	Tots els grups eren comparables a l'inici de l'estudi respecte a les variables demogràfiques i la intensitat de dolor. No es va realitzar anàlisi per intenció de tractar
<b>Resultats de l'estudi</b>	Propacetamol no va ser significativament superior a ketorolac 15 o 30 mg respecte a les variables principals de l'estudi. La durada de temps d'analgèsia va ser més llarga amb ketorolac 30 mg que amb propacetamol 2g o ketorolac 15 mg. No hi va haver diferències significatives entre la dosi de morfina de rescat en cap dels grups de tractament respecte a placebo. Tampoc es van observar diferències entre propacetamol i ketorolac en la incidència

	d'efectes adversos.
<b>Conclusions autors</b>	En dolor postoperatori després de cirurgia ortopèdica major, l'administració de propacetamol o ketorolac no produeix una reducció significativa del consum de morfina, probablement degut a que sols es va administrar una dosi. Propacetamol va ser superior a placebo, però no a ketorolac 15 o 30 mg respecte a les variables principals de l'estudi. Per tant, pot ser una alternativa a ketorolac com a complementari de les dosis d'opioides en dolor postoperatori moderat a sever.
<b>Comentaris / Revisor</b>	Estudi finançat per laboratoris Upsa No es realitza anàlisi per intenció de tractar Demostra l'eficàcia del propacetamol en analgesia balancejada però només com a millora de la intensitat del dolor i no per l'estalvi de morfina.

En l'estudi de **Dejonckheere** en només 80 malalts sotmesos a tiroidectomia on comparaven l'eficàcia de propacetamol 2 g front a tramadol 1,5mg/kg, el consum de morfina de rescat va ser semblant en els dos grups en les primeres 6 hores després del tractament, en canvi el descens en el nivell de dolor va ser significativament més acusat en el grup de tramadol, però en cap dels 2 grups es va assolir una qualitat òptima d'analgesia VAS<3.

En l'estudi de **Varrassi** en 200 dones sotmeses a histerectomia abdominal es va comparar l'eficàcia analgèsica durant 12 hores de 2 dosis de propacetamol 2g amb 2 dosis de ketorolac 30 mg. No hi va haver diferències significatives en la dosi total de morfina consumida en les dos grups, ni en l'evolució de la intensitat del dolor i l'eficàcia global del tractament ( veure quadre resum de l'estudi)

	<b>Varrassi G, Marinangeli F, Agrò F, et al. A doble-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. Anesth Analg 1999; 88(3): 611-6</b>
<b>Tipus d'estudi</b>	Assaig clínic, multicentric, doble cec, randomitzat
<b>Descripció</b>	200 dones, de 18 a 70 anys, sotmeses a histerectomia abdominal van ser assignades aleatòriament a rebre 2g propacetamol IV, o 30 mg ketorolac IV. Els dos grups van rebre morfina en bomba de PCA com a rescat. No es va fer control amb un grup placebo. Variables d'eficàcia principals: Dosis total de morfina en 12 hores Variables secundaries: Nombre de bolus de morfina amb la bomba de PCA, intensitat del dolor i valoració de la malalta de l'eficàcia global del tractament. Variables de seguretat: Efectes adversos.
<b>Validesa</b>	Els dos grups eren comparables a l'inici de l'estudi respecte a les variables demogràfiques i la intensitat de dolor. No es realitza anàlisi per intenció de tractar. Es van excloure 22 malaltes de l'estudi principal que es van analitzar separatament
<b>Resultats de l'estudi</b>	Propacetamol 2 g va ser equiparable a ketorolac 30 mg respecte al consum de morfina, la intensitat del dolor, l'eficàcia global del tractament i la incidència de efectes adversos. En les 22 malaltes que es van analitzar separatament, tot i que els requeriments de morfina van ser superiors i el control del dolor va ser pobre, tampoc hi va haver diferències entre els dos grups.
<b>Conclusions autors</b>	Propacetamol representa una alternativa als AINEs com a complement als opioides en el control del dolor postoperatori de moderat a sever.
<b>Comentaris / Revisor</b>	Estudi finançat per laboratoris Upsa. No es realitza anàlisi per intenció de tractar. Demostra eficàcia equiparable del propacetamol i ketorolac en analgesia balancejada. No obstant, en l'estudi no es va fer titulació del dolor amb morfina ni es disposa de un grup control amb morfina sola per veure l'efecte d' aquest fàrmac en el control del dolor.

En l'estudi de **Vuilleumier** amb un nombre escàs de malalts (80) sotmesos a cirurgia amb dolor lleuger a moderat on comparaven l'eficàcia de propacetamol 30mg/kg IV front a morfina 0,2mg/kg IV, es va demostrar una modesta avantatge de la morfina front el propacetamol (p=0,05). Els efectes secundaris van ser semblants en els dos grups.

En l'estudi de **Fletcher** amb un nombre molt reduït de malalts intervinguts d'hèrnia discal, es van comparar propacetamol 2g IV, ketoprofè 50 mg IV, la

combinació dels dos i placebo, cada 6 hores durant dos dies. La disminució de la intensitat del dolor en repòs i moviment va ser superior amb l'associació de ketoprofè i propacetamol respecte als altres grups. El consum de morfina en canvi va ser significativament més baix en el grup que rebien l'associació de fàrmacs respecte a propacetamol i placebo, però semblant a ketoprofè. (Veure quadre resum de l'estudi)

	<b>Fletcher D, Negre I, Barbin C, Francois A, Carreres C, Falgueirettes C, Barboteu A, Samii K. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. Can J. Anaesth 1997; 44(5):479-85</b>
<b>Tipus d'estudi</b>	Assaig clínic, doble cec, randomitzat
<b>Descripció</b>	64 malalts sotmesos a cirurgia d'hèrnia discal, van ser assignats aleatòriament a rebre placebo (grup 1) o 2g propacetamol IV (grup 2), o 50 mg ketoprofè IV (grup 3) o la combinació dels 2 (grup 4). Tots els grups van rebre morfina en bomba de PCA com a rescat. L'objectiu de l'estudi era veure l'eficàcia de la combinació. Variables d'eficàcia principals: Consum global de morfina i consum de morfina per hora. Variables secundàries: Intensitat del dolor en repòs i en moviment, mesurades per escala analògica visual i escala verbal. Variables de seguretat: Efectes adversos.
<b>Validesa</b>	Els quatre grups eren comparables a l'inici de l'estudi respecte a les variables demogràfiques, la intensitat i la localització del dolor. No es va realitzar anàlisi per intenció de tractar. El nombre de malalts de l'estudi era molt petit.
<b>Resultats de l'estudi</b>	La associació de propacetamol i ketoprofè va ser significativament superior al llarg de les 48 hores de l'estudi, comparat amb els altres tres grups, en quan a disminució de la intensitat del dolor en repòs i en moviment. En canvi els grups amb propacetamol o ketoprofè no van disminuir la intensitat del dolor en repòs respecte a placebo al llarg de les 48 hores. En moviment, el propacetamol no presenta diferències respecte a placebo i el ketoprofè té diferències significatives en la disminució de la intensitat del dolor respecte a placebo i a propacetamol. La dosis total de morfina i el consum horari de morfina del grup 4 van ser significativament més baixos que el grup 1 i el 2, però similars al grup 3. El grup de ketoprofè només va ser significativament més baix que placebo. No hi va haver diferències significatives entre els efectes adversos en els quatre grups.
<b>Conclusions autors</b>	L'associació de propacetamol i ketoprofè ha reduït la intensitat de dolor en repòs i en moviment respecte als grups tractats amb un sol fàrmac analgèsic. No obstant, la associació de propacetamol i ketoprofè no ha reduït significativament el consum de morfina ni els efectes secundaris relacionats amb la mateixa.
<b>Comentaris / Revisor</b>	Degut al reduït nombre de malalts es difícil treure conclusions de la superioritat de l'associació de propacetamol i ketoprofè respecte a qualsevol dels dos fàrmacs per separat.

b) Assaigs clínics com antipirètic

<b>Taula 2. Antipirètic</b>						
<b>Referència</b>	<b>Núm. de malalts</b>	<b>Mètode</b>	<b>Tractament comparat (dosi / dia)</b>	<b>Durada mitja</b>	<b>Variàbles d'eficàcia</b>	<b>p</b>
Reymond D, Pediatr Hematol Oncol 1997	10 nens Infec. bacteriana	No cec	Propacetamol 30 mg/kg IV Àcid acetil salicílic 15 mg/kg IV	1 dosi 1 dosi	Descens T° 2,31 Descens T° 1,99	Ns
Reymond D, Pediatr Hematol Oncol 1997	24 nens oncològics febre i neutropènia	No cec	Propacetamol 30 mg/kg IV Propacetamol 15 mg/kg IV	1 dosi 1 dosi	Descens T° 2,11 Descens T° 1,79	Ns

En el primer estudi de **Reymond** es compara l'eficàcia antipirètica del propacetamol a la dosi standard de 30mg/kg IV amb la dosi standard d'àcid acetil salicílic (15mg/kg IV), en un nombre molt reduït de 10 nens amb infecció bacteriana. No hi va haver diferències significatives en l'eficàcia antipirètica entre propacetamol i àcid acetil salicílic a les dosis standard.

En el segon estudi comparen la dosi standard de propacetamol de 30mg/kg amb la dosi de 15mg/kg en 24 nens oncològics amb febre neutropènica, no resultant diferències significatives entre l'eficàcia antipirètica de les 2 dosis. En ambdós casos el reduït nombre de malalts i alguns problemes de disseny no permeten treure masses conclusions.

**4.3 Revisions.** No es coneixen metaanàlisis o revisions publicades i les seves conclusions

**4.4. Avaluació de fonts secundaries.** Opinions d'experts expressades en recomanacions o Guies de pràctica clínica, editorials de revistes, revisions. No es coneixen

## 5. Avaluació de la seguretat

**5.1. Descripció dels efectes secundaris** més significatius (per la seva freqüència o gravetat) i la seva incidència (informe tècnic).

### QUADRE DE REACCIONS ADVERSES

A l'igual que amb tots els productes amb paracetamol, las reaccions adverses son rares (>1/10.000), <1/1.000) o molt rares (<1/10.000) i es descriuen a continuació

SISTEMA	RARES >0.01%, < 0.1%	MOLT RARES <0.01%	CASOS AILLATS
General	Malestar	Reacció d'hipersensibilitat	
Cardiovascular	Hipotensió		
Fetge	Nivells augmentats de transaminases		
Plaquetes / sang			Trombocitopenia

S'han comunicat casos molt rars de reaccions d'hipersensibilitat que van oscil·lar entre una simple erupció cutània o una urticària i shock anafilàctic, que van precisar la suspensió del tractament. S'han observat casos aïllats de trombocitopenia.

**5.2 Assaigs clínics comparatius.** Els assaigs clínics comparatius revisats es van fer tots amb propacetamol i no es van observar diferències estadísticament significatives en la freqüència d'aparició d'efectes adversos, sent la majoria dolor en el punt d'injecció i aparició de dermatitis de contacte entre els manipuladors. No obstant, en cap cas la mida de la mostra va ser calculada per detectar efectes adversos.

**5.3. Fonts secundaries.** No aporten informació addicional

**5.4. Precaucions d'us:** (fitxa tècnica)

Paracetamol cal emprar-lo amb precaució en cas de:

- insuficiència hepatocelular
- insuficiència renal greu (aclarament de creatinina .30 ml/min)
- alcoholisme crònic
- malnutrició crònica (reserves baixes de glutatión hepàtic)
- deshidratació



## 6. Àrea econòmica

Cost tractament comparat:

	Cost unitari	Dosis/dia	Cost tractament /dia
Diclofenac 75 mg	0,22 €	75 mg/8 h	0,66 €
Ketorolac 30 mg	0,75 €	30 mg/8 h	2,25 €
Dipirona 2g	0,11 €	2 g/8h	0,33 €
Tramadol 100 mg	0,31 €	100 mg/8h	0,93 €
Acetil salicilat lisina 900mg	0,19 €	900 mg/8h	0,57 €
Paracetamol 1 g	2,15 €	1g/8h	6,45 €

Tenint en compte un cost mitjà de material d'acondicionament per a l'administració IV de: sèrum 100 ml + xeringa amb agulla = 0,64 € per dosi i sense incloure l'estalvi de temps d'infermeria dedicat a la preparació; tots els altres fàrmacs resultant més barats que paracetamol: diclofenac 92%, ketorolac 35%, dipirona 65%, tramadol 56% i àcid acetil salicílic 61%.

Aquestes dades suggereixen que per una eficàcia analgèsica i antipirètica igual, el cost del producte es molt més elevat.

## 7. Àrea de conclusions

Paracetamol injectable es un analgèsic i antipirètic per via parenteral indicat en el tractament a curt termini del dolor moderat, especialment després de cirurgia i pel tractament a curt termini de la febre, quan l'administració per altres vies no es apropiada.

### a) Eficàcia:

La seva eficàcia en el dolor postoperatori, en els escassos assaigs disponibles, la majoria realitzats amb un nombre molt reduït de malalts i alguns metodològicament molt febles, ha resultat semblant als altres fàrmacs comparats: AINEs com diclofenac, ketorolac o ketoprofè; i mòrfics com tramadol o morfina. Com antipirètic, l'únic assaig disponible es en nens i amb un nombre de malalts que no permet treure cap conclusió.

### b) Seguretat:

Tot hi que la seva seguretat ve avalada per la enorme utilització de la via oral (es el primer fàrmac en número d'unitats venudes a Espanya), els assaigs clínics no permeten treure cap conclusió. Amb les poques dades disponibles fins ara, els inconvenients del profarmac propacetamol, comercialitzat al 1997 (dolor al lloc de l'injecció i dermatitis de contacte probablement deguda al profarmac) sembla que no es produeixen.

No obstant, el seu risc d'hepatotoxicitat obliga a tenir unes precaucions especials pel que fa a la seva dosificació màxima i al seu ús en certes poblacions de risc.

#### **d) Altres consideracions**

La seva presentació en flascó de vidre disposat per emprar, té com a avantatges que no necessita manipulació i que es minimitza el risc de reaccions d'hipersensibilitat, però, com a inconvenients el risc de trencament, el volum de residus que genera, l'espai que ocupa en els estocs i que no cap en els calaixos d'unidosi.

#### **e) Conclusions:**

En base a les dades disponibles, paracetamol injectable aporta poques avantatges significatives respecte als tractaments disponibles fins al moment i es molt més car.

No sembla més eficaç en el control del dolor postoperatori que metamizol, diclofenac, ketorolac o tramadol.

Com a inconvenients té uns costos superiors, risc d'hepatotoxicitat i uns intervals de dosificació més curts.

Com a avantatges, no té efecte antiagregant plaquetari ni produeix agranulocitosi, ni té els efectes secundaris del tramadol.

El seu ús podria suposar una alternativa en el dolor postoperatori en els malalts en que l'administració d'AINEs estigui contraindicada, necessitin un analgèsic no opiaci i no es pugui emprar la via oral.

### **8. Bibliografia**

1. Siddik SM, Aouad MT, Jalbout MI, Rizk LB, Kamar GH, Baraka AS. Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26(4):310-5.
2. Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus Ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement *Anesth Analg* 2001; 92(6): 1569-75.
3. Dejonckheere M, Desjeux L, Deneu S, Ewalenko P. Intravenous tramadol compared to propacetamol for postoperative analgesia following thyroidectomy. *Acta Anaesthesiol Belg* 2001;52(1):29-33.
4. Varrassi G, Marinangeli F, Agrò F, et al. A doble-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1999; 88(3): 611-6.
5. Vuilleumier PA, Buclin T, Biollaz J. Comparison of propacetamol and morphine in postoperative analgesia. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128(7):259-63.
6. Fletcher D, Negre I, Barbin C, Francois A, Carreres C, Falgueirettes C, Barboteu A, Samii K. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J. Anaesth* 1997; 44(5):479-85.
7. Reymond D, Birrer P, Luthy AR, Rimensberger PC, Beck MN. Antipyretic effect of parenteral paracetamol (propacetamol) in pediatric oncologic patients: a randomized trial. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14(1):51-7.

### **REFLEXIONS FINALS**

Després de fer un repàs de les novetats aparegudes en els últims anys en el grup d'analgèsics, la guia d'un hospital comarcal canviarà ben poc. Per tant, com que el grau d'innovació en el tractament farmacològic del dolor es petit, la millora terapèutica ha de venir per fer una selecció dels principis actius en base al seu perfil benefici/risc i per aconseguir una utilització més racional, sense oblidar als altres recursos terapèutics disponibles.

No hem d'oblidar que entre un 5-30% dels malalts amb tractament crònic amb AINEs farà una úlcera gastro-duodenal, i que entre un 1-4% acabarà en complicacions gastrointestinals severes (hemorràgia, perforació u obstrucció) (Wolfe, N Engl J Med 1999;340:1888-99) (Cryer, Curr Opin Gastroenterol 2000;16:495-502). Per tant, la utilització de fàrmacs amb menys risc de toxicitat gastrointestinal (paracetamol, dipirona, ibuprofè) a les dosis adequades i el mínim temps possible han de considerar-se d'elecció.

Tot parlant de dipirona, voldria afegir que aquest principi actiu està retirat en molts països (Anglaterra, USA, Canadà, Suècia, Noruega, Japó) pel seu risc d'agranulocitosi i anèmia aplàsica, encara que la incidència real es difícil de conèixer perquè les dades d'incidència d'agranulocitosi varien àmpliament en els diferents estudis. No obstant, té uns defensors que argumenten que la incidència d'agranulocitosi en relació al seu consum es baixa, i que es relativament segur a nivell gastrointestinal, el que contrarestaria l'excés de risc hematològic; i uns detractors que consideren que es un fàrmac de risc en comparació amb les alternatives existents, no obstant cal recordar que la incidència de problemes gastrointestinals greus amb aquest grup de fàrmacs es molt superior.

Amb tot això el que queda més clar, es que per molt bé que es faci la selecció de medicaments, si després no se'n fa un bon ús respectant les indicacions i les dosis recomanades, tot aquest esforç no ha servit per res.