

DOLOR AGUDO

Punto de encuentro

LM Torres.
Anestesia y Dolor
Universidad de Cádiz
HU. Puerta del Mar. Cádiz

DOLOR AGUDO

Punto de encuentro

OBJETIVOS

1. Conocer la gestión del dolor agudo postoperatorio y no postoperatorio.
Condiciones para mejorar la gestión del dolor
2. Definir el concepto de analgesia multimodal
3. Conocer la aplicación de los protocolos a la práctica clínica
4. Presentar el tto del dolor como indicador de calidad asistencial
5. Introducir las responsabilidades en el tto del dolor agudo postop.
6. Mostrar la evolución del riesgo a presentar dolor agudo postop.

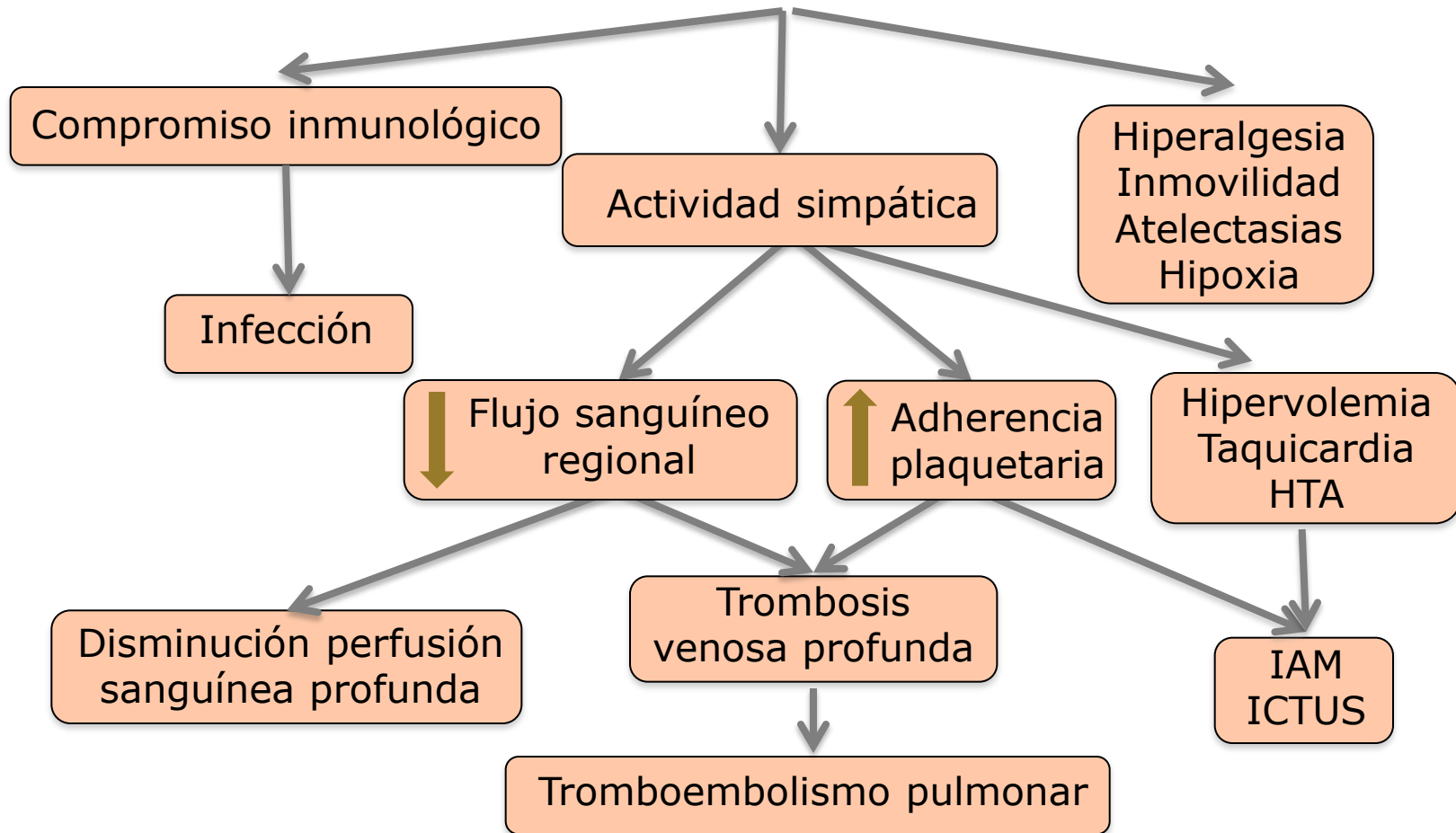
DOLOR AGUDO

Punto de encuentro

OBJETIVOS

7. Evaluación del riesgo de presentar dolor agudo postop. persistente
8. Conocer cómo se hace la elección basada en la evidencia de la analgesia ideal
9. Perfil clínico del Dexketoprofeno y el Tramadol
10. Justificación de la combinación Dexketoprofeno/Tramadol
11. Presentar el programa de desarrollo clínico de la combinación DKP/Tramadol

DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO



Barrington JW, et al. Am J Orthop 2014

ABORDAJE DEL **DOLOR AGUDO**

¿Qué está fallando?

ANALGESIA MULTIMODAL

LM. Torres

Jefe de la Unidad de Dolor.

H.U. Puerta del Mar. Cádiz

Comprehensive Review

PAIN[®]

Postoperative pain treatment after total hip arthroplasty: a systematic review

Anders Peder Højer Karlsen^{a,*}, Anja Geisler^b, Pernille Lykke Petersen^b, Ole Mathiesen^b, Jørgen B. Dahl^a

El tratamiento del dolor agudo postoperatorio después de una PTC es insuficiente y no existe consenso sobre el/los tratamientos óptimos

YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE 83 (2010), pp.11-25.
Copyright © 2010.

REVIEW

Recent Advances in Postoperative Pain Management

Nalini Vadivelu, MD^{a*}; Sukanya Mitra, MD^b; and Deepak Narayan, MD^c

Departments of ^aAnesthesiology and ^cSurgery, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, and ^bDepartment of Anaesthesia & Intensive Care, Government Medical College & Hospital, Chandigarh, India

Hasta un 80% de pacientes después de una intervención quirúrgica, experimentan dolor agudo postoperatorio

HAND SURGERY AND POSTOPERATIVE PAIN

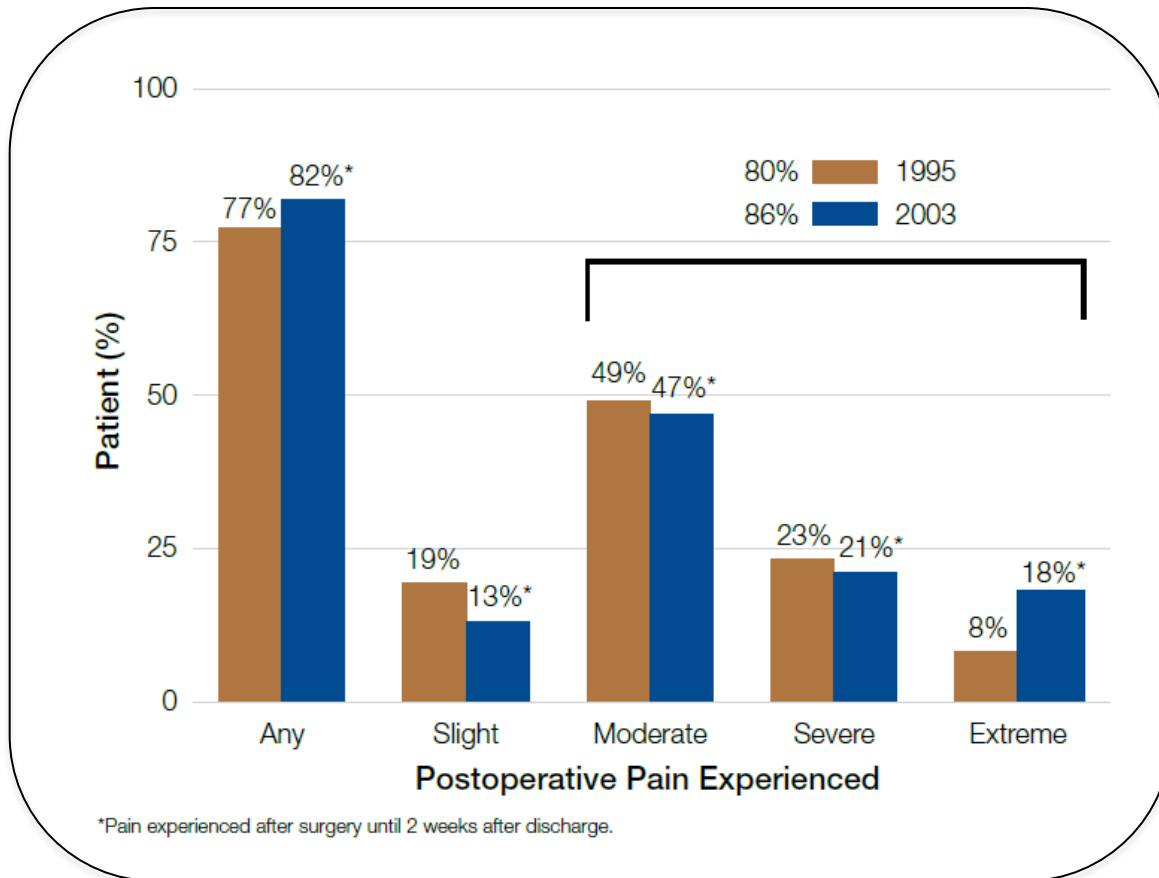
SCIENTIFIC ARTICLE

Management of Acute Postoperative Pain in Hand Surgery: A Systematic Review

Brian P. Kelley, MD,* Melissa J. Shauer, MPH,* Kevin C. Chung, MD, MS*

El 80% de pacientes presentan dolor agudo después de una intervención quirúrgica del antebrazo, muñeca y mano

DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO. EVOLUCIÓN

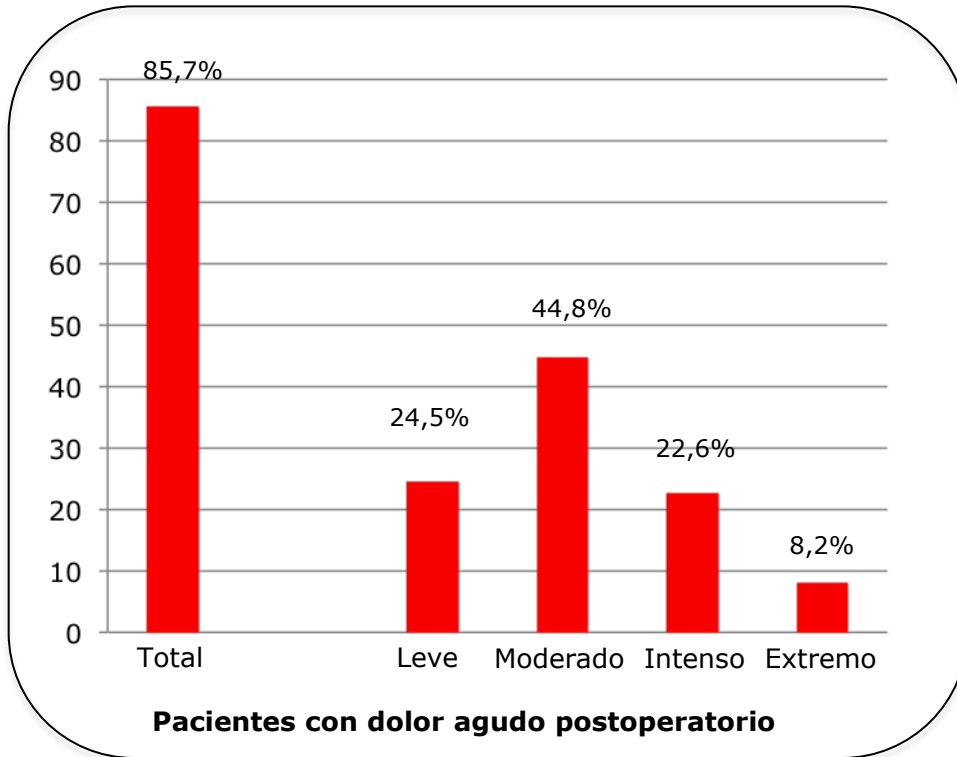


Comparison of Postsurgical Pain Management Over the Last 2 Decades

Apfelbaum JL, et al. Anesth Analg. 2003

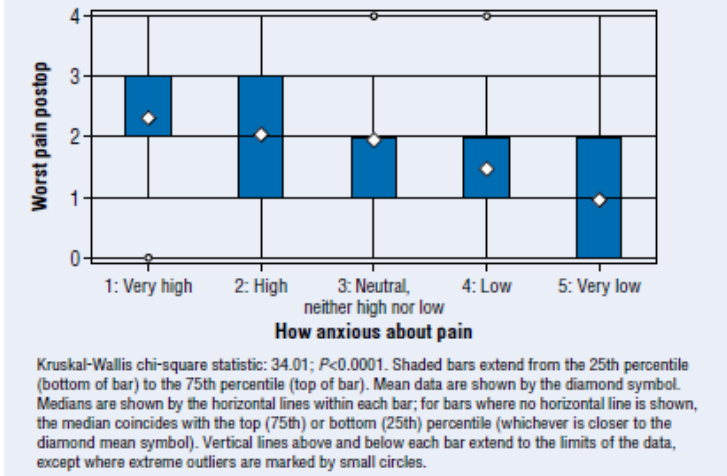
POSTOPERATIVE PAIN CONTINUES TO BE UNDERMANAGED

Gan TJ, MD, FRCA; Habib AS, MB, FRCA; White W, MPH; Miller T, MB, FRCA
 Department of Anesthesiology, Duke University Medical Center, Durham, NC



n= 300
 Cirugía con ingreso: 49%
 Cirugía ambulatoria: 51%

Figure 1. Association Between Anxiety About Pain and Postsurgical Pain Intensity



Gan TJ, et al. 11th Annual Pain Medicine Meeting; 2012; Miami, Florida.

DOLOR AGUDO MODELOS DE GESTIÓN

ÁMBITO DE ACCIÓN

Dolor postoperatorio

- Todos los pacientes postoperados
- Dolor moderado-intenso
- Portadores PCA / epidural / catéteres plexo
- Dolor Crónico Post-Quirúrgico

Dolor agudo otras etiologías:

- Isquémico / traumático / quemados / urgencias / todos

RECURSOS (bajo coste / alto coste)

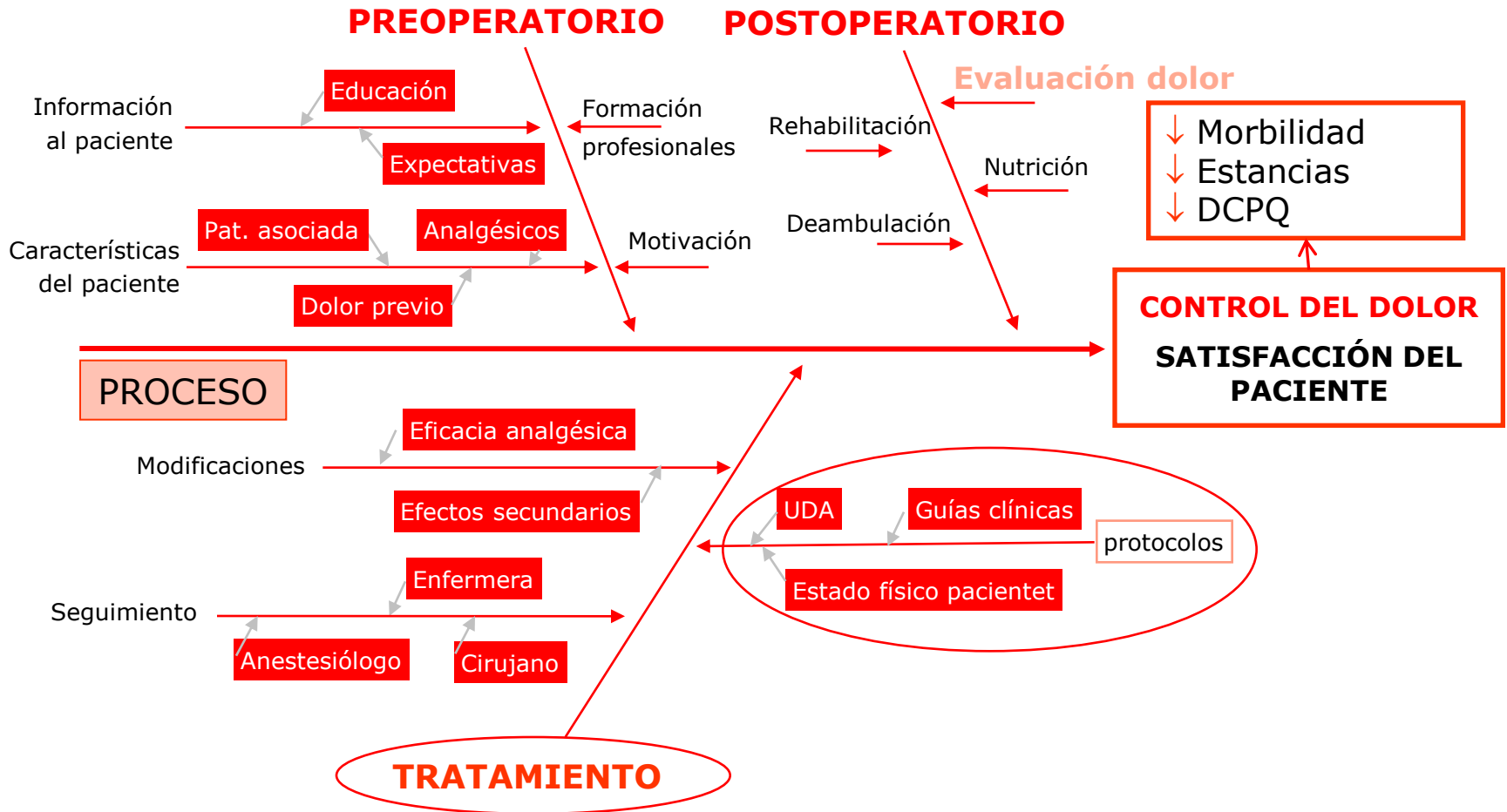
Personal (anestesiólogos / enfermeras / cirujanos / residentes)

Tiempo de dedicación (completa / parcial / festivos)

Funciones

- Asistenciales
- Formativas / Educativas

GESTIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO



Pain Intensity on the First Day after Surgery

A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures

Hans J. Gerbershagen, M.D., Ph.D.,* Sanjay Aduckathil, M.D.,† Albert J. M. van Wijck, M.D., Ph.D.,‡
Linda M. Peelen, Ph.D.,§ Cor J. Kalkman, M.D., Ph.D.,|| Winfried Meissner, M.D., Ph.D.#

- Estudio de cohortes en 105 hospitales de Alemania
- Base de datos QUIPS (*Quality Improvement in Postoperative Pain Treatment*)
- Peor dolor en las 24 h posteriores a la IQ (EVN 0-10)
- 50.199 pacientes de 179 procedimientos quirúrgicos

Pain Intensity on the First Day after Surgery

*A Prospective Cohort Study Comparing 179
Surgical Procedures*

Anesthesiology 2013; 118:934-44

	Surgical procedure	Patients	NRS \geq 6 (%)	NRS \geq 8 (%)
1	Open reduction (calcaneus)	90	67,8	44,5
2	Spinal fusion, dorsal (1-2 segments)	126	62,2	45,2
9	Caesarean section	818	61,4	33,1
15	Open reconstruction (knee ligaments)	148	62,2	30,4
19	Appendicectomy (open)	227	56,8	28,6
24	Tonsillectomy	402	56,0	24,7
25	Cholecystectomy (open)	335	52,3	28,4
53	Knee joint replacement	4439	46,8	26,9
75	Hysterectomy (vaginal)	2401	38,6	19,4
82	Hip joint replacement	4208	38,7	18,2
92	Right hemicolectomy	163	38,1	20,9

Pain Intensity on the First Day after Surgery

*A Prospective Cohort Study Comparing 179
Surgical Procedures*

Anesthesiology 2013; 118:934-44

	Surgical procedure	Patients	NRS \geq 6 (%)	NRS \geq 8 (%)
94	Cholecystectomy (lap)	4460	36,1	14,9
97	Hemorrhoids (e.g. Milligan-Morgan)	143	39,9	21,0
107	Nephrectomy (open)	158	38,5	22,1
118	Open lung resection	80	37,7	23,9
120	Gastrectomy	98	28,6	13,3
127	Thyroid (total.hemi.partial resection)	2362	28,0	9,9
130	Umbilical hernia repair	335	27,8	8,7
138	Female pelvic floor reconstruction	293	23,8	10,2
146	Mastectomy w. or w/o lymphadenec.	451	21,4	11,7
176	Transuretral resection of prostata	572	10,4	4,0
	Total	50.199	37,2	17,9

Procedure-specific Pain Management

The Road to Improve Postsurgical Pain Management?



“Surprisingly, ... “minor” surgical procedures were associated with high pain intensities....the most likely is that patients undergoing the(se) procedures that have the reputation of being less painful received inadequate pain relief”

Girish P. Joshi, M.B.B.S., M.D., F.F.A.R.C.S.I.,* **Henrik Kehlet, M.D., Ph.D.,†** *University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. girish.joshi@utsouthwestern.edu. † Section for Surgical Pathophysiology, Rigshospitalet, Copenhagen University, Copenhagen, Denmark.

Anesthesiology 2013; 118:00-00

PAIN

Challenge of improving postoperative pain management: case studies of three acute pain services in the UK National Health Service

CONDICIONES PARA MEJORAR **LA GESTIÓN DEL DOLOR POSTOP**

- Participación de los gestores
- Objetivo estratégico de calidad de la organización (hospital)
- Implicación activa de todos los profesionales sanitarios (médicos)
- Sistemas “robustos” para la obtención de datos locales
- **Conseguir trasladar los documentos (Guías/Recomendaciones) a la práctica diaria**
- Redefinir la Gestión del Dolor Postoperatorio como un asunto de mejora de calidad que requiere una amplia organización (**... el dolor postoperatorio no es el trabajo de los anestesiólogos, ni es solo el problema de la UDA**)
- Considerar el contexto local en las medidas a emprender

DOLOR AGUDO
NO POSTOPERATORIO

DOLOR EN **URGENCIAS**

Cordell WH. Am J Emerg Med 2002

- 70% de los pacientes que acuden a urgencias

Tanabe P. J Emerg Nurs 1999

- 78% de los pacientes que acuden a urgencias
- Primer tratamiento analgésico: 74 minutos
- El dolor torácico es el tratado con más frecuencia
- 15% reciben opioides

Todd K. AJHP News 2004

- 60% de los pacientes que acuden a urgencias
- Primer tratamiento analgésico: 110 minutos
- 44 % de los pacientes presentan dolor crónico
- Se delega el tratamiento del dolor (enfermería)



ESTUDIO DEL DOLOR EN URGENCIAS

Grupo de Trabajo del Dolor Agudo

Rev Soc Esp Dolor
2014; 21(1): 3-15

Encuesta nacional sobre dolor en las urgencias hospitalarias

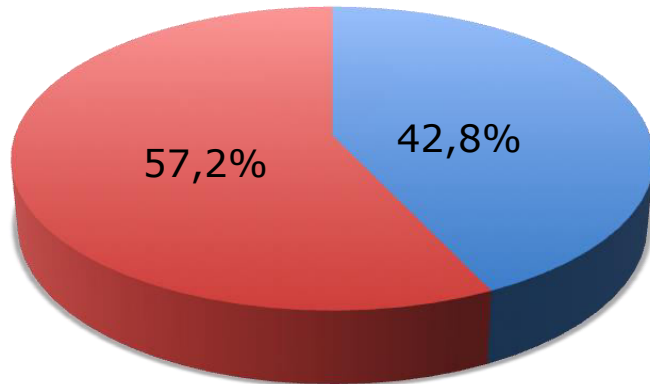
F. Caba Barrientos¹, M.C. Benito Alcalá², A. Montes Pérez³, J.L. Aguilar Sánchez⁴, R. de la Torre Liébana⁵ y C. Margarit Ferri⁶; Grupo de Trabajo de Dolor Agudo de la Sociedad Española de Dolor (SED)

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. ¹Hospital Universitario de Valme. Sevilla. ²Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ³Parc de Salut Mar. Barcelona. ⁴Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. ⁵Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. ⁶Hospital General de Alicante. Alicante

Con la colaboración de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias - SEMES

ESTUDIO DEL DOLOR EN URGENCIAS

El dolor en urgencias: incidencia

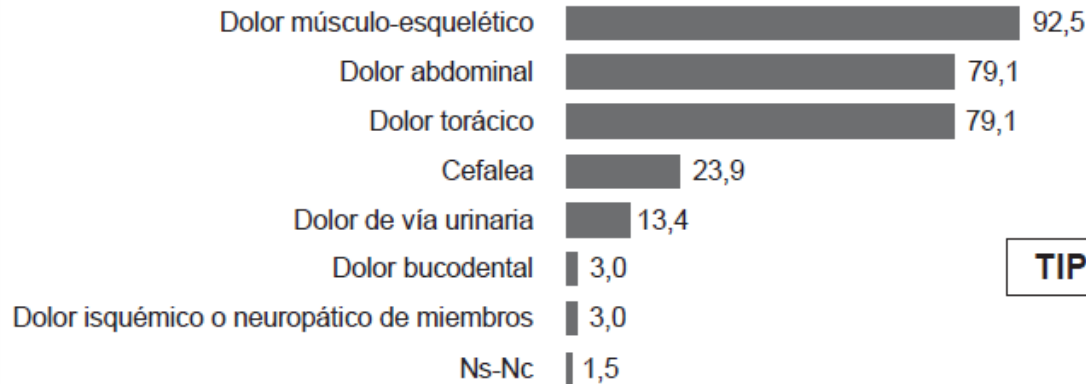


el dolor es el principal motivo de admisión en un 42.8% de los pacientes que ingresan en urgencias



TIPOS DE DOLOR SEGÚN SU FRECUENCIA

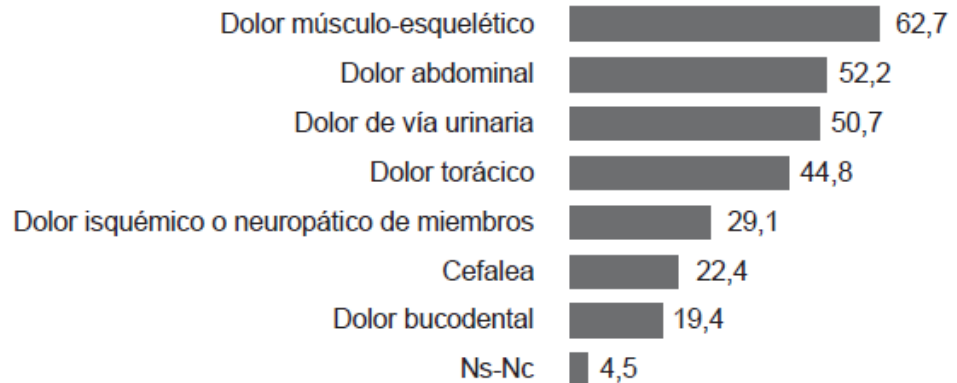
% CITADOS ENTRE LOS TRES PRIMEROS



Total centros
n = 67

TIPOS DE DOLOR SEGÚN SU INTENSIDAD

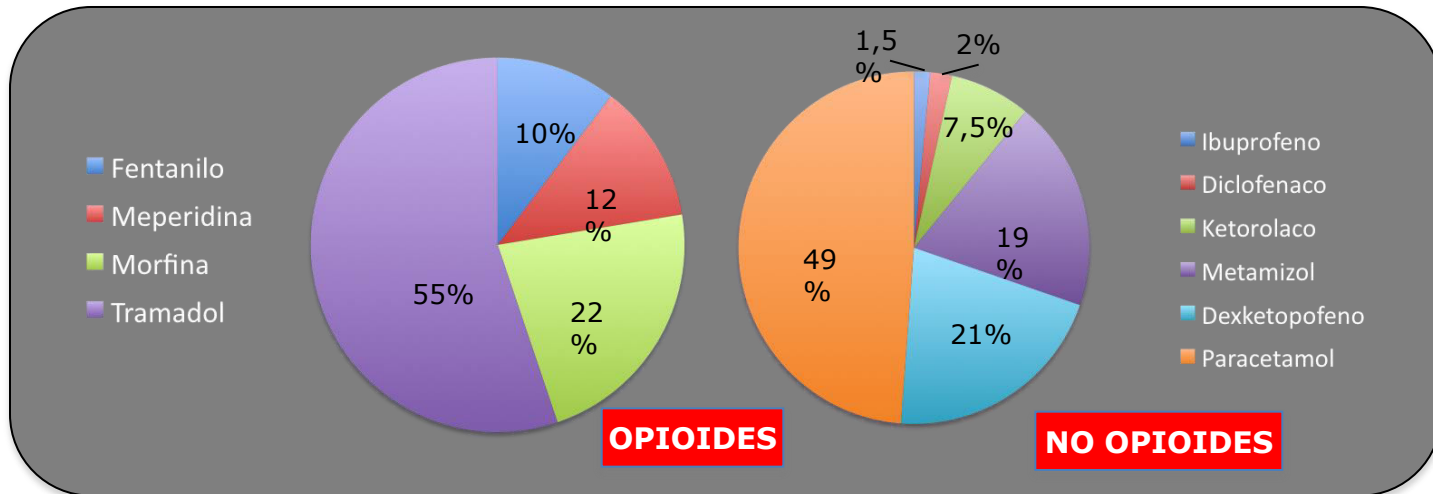
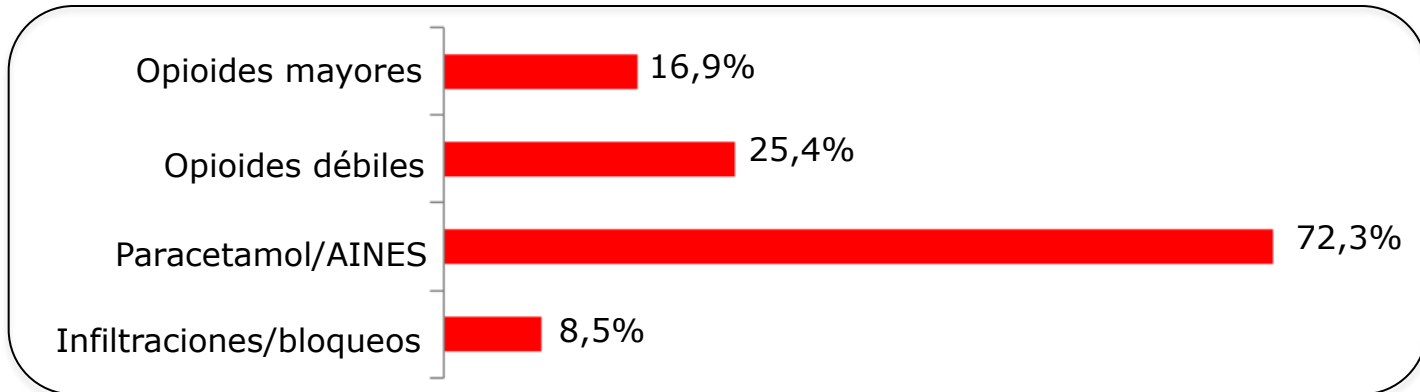
% CITADOS ENTRE LOS TRES PRIMEROS



Caba Barrientos F, Benito Alcalá MC, Montes Pérez A, Aguilar Sánchez JL, de la Torre Liébana R, Margarit Ferri C. Grupo de Trabajo de Dolor Agudo de la Sociedad Española de Dolor (SED). Encuesta nacional sobre dolor en las urgencias hospitalarias. *Rev Soc Esp Dolor* 2014;21(1):3-15.

Estudio del Dolor en Urgencias

Acciones terapéuticas



Acute Pain Management: Scientific Evidence

Australian and New Zealand College of Anaesthetists
and Faculty of Pain Medicine



Pain: Current Understanding of Assessment,
Management, and Treatments



Improving the Quality of Pain Management



The Royal College of Anaesthetists

Raising

Aplicar analgesia balanceada / multimodal para controlar el dolor con el mínimo de efectos adversos

Postoperative Pain

Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting

A Report of the American Society of
Anesthesiologists Task Force on Pain
Management, Acute Pain Section

REVIEW ARTICLE

American Pain Society Recommendations for Improving the Quality of Acute and Cancer Pain Management

American Pain Society Quality of Care Task Force

Debra B. Gordon, RN, MS; June L. Dahl, PhD; Christine Miaskowski, RN, PhD; Bill McCarberg, MD;
Knox H. Todd, MD, MPH; Judith A. Paice, RN, PhD; Arthur G. Lipman, PharmD; Marilyn Bookbinder, RN, PhD;
Steve H. Sanders, PhD; Dennis C. Turk, PhD; Daniel B. Carr, MD



Guidelines on the Management of Postoperative Pain

Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council

General Principles Regarding the Use of Multimodal Therapies

Recommendation 6

- The panel recommends that clinicians offer multimodal analgesia, or the use of a variety of analgesic medications and techniques combined with non-pharmacological interventions, for the treatment of postoperative pain in children and adults (strong recommendation, high-quality evidence).

Use of Systemic Pharmacological Therapies

Recommendation 10

- The panel recommends oral over intravenous (i.v.) administration of opioids for postoperative analgesia in patients who can use the oral route (strong recommendation, moderate quality evidence).

Recommendation 15

- The panel recommends that clinicians provide adults and children with acetaminophen and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as part of multimodal analgesia for management of postoperative pain in patients without contraindications (strong recommendation, high-quality evidence).

TRATAMIENTOS APLICADOS

Pautas	UDA			p	PUIG 2001
	No	Sí	TOTAL		
	n = 23	n = 35	n = 58		
Oral	56,5%	62,9%	60,3%	NS	<i>NR</i>
Intramuscular	30,4%	5,9%	15,8%	0,023	<i>58,7%</i>
Subcutánea	39,1%	54,3%	48,3%	NS	<i>39,1%</i>
EV bolus	78,3%	74,3%	75,9%	NS	<i>68,9%</i>
EV continua	82,6%	74,3%	77,6%	NS	<i>51,5%</i>
PCA EV	30,4%	80,0%	60,3%	< 0,001	<i>51,1%</i>

NS = No Significativo

NR = No Realizado

Montes A, Aguilar JL, Benito MC, Caba F, Margarit C. Management of postoperative pain in Spain: a nationwide survey of practice. Acta Anaesthesiol Scand (in press)

TRATAMIENTOS APLICADOS

	n = 112 hospitales
<i>Analgésicos en pauta única</i>	70,0%
- AINEs	47,8%
- Paracetamol	12,2%
- Opioides	10,0%
<i>Analgésicos en combinación</i>	30,0%
- AINEs + Paracetamol	22,2%
- AINEs + Opioides	6,7%
- Paracetamol + Opioides	1,1%

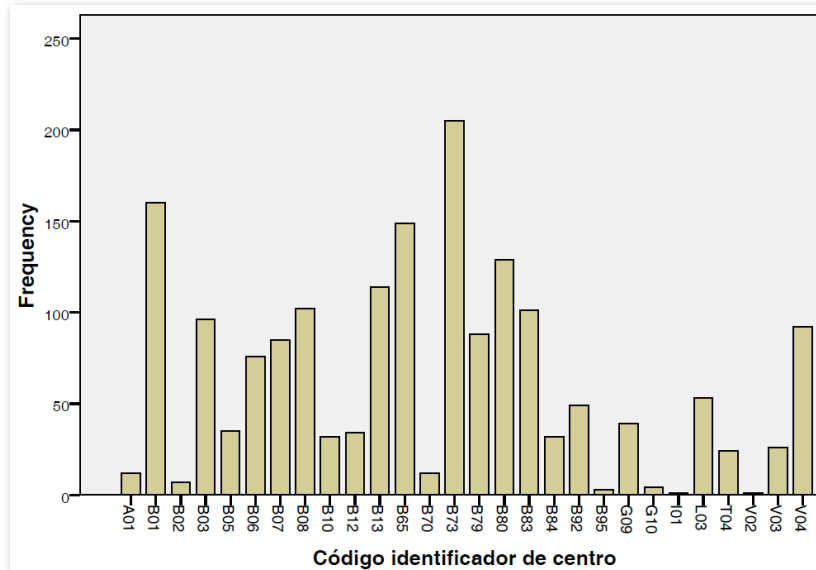
Montes A, Aguilar JL, Benito MC, Caba F, Margarit C. Management of postoperative pain in Spain: a nationwide survey of practice. *Acta Anaesthesiol Scand* (in press)

Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy

(ANESTHESIOLOGY 2015; 122:1123-41)

A Two-year Multicenter Cohort Study

Antonio Montes, M.D., Ph.D., Gisela Roca, M.D., Ph.D., Sergi Sabate, M.D., Ph.D., Jose Ignacio Lao, M.D., Ph.D., Arcadi Navarro, Ph.D., Jordi Cantillo, B.Sc., Jaime Canet, M.D., Ph.D.; for the GENDOLCAT Study Group*



HERNIORRAFIA INGUINAL

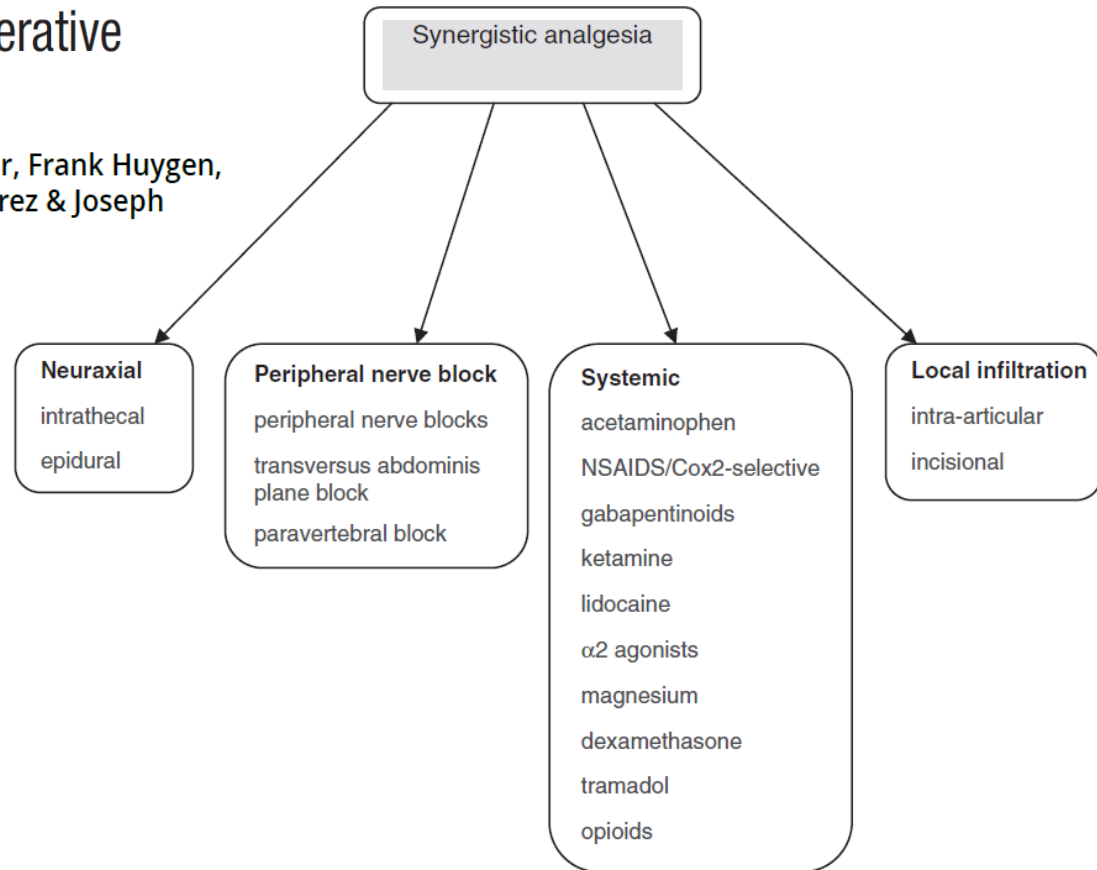
n = 1761 pacientes (23 hospitales)

Paracetamol	49,6%
AINEs	45,6%
Metamizol	10,0%
Opioides débiles	3,6%
Opioides fuertes	0,8%
Co-adyuvantes	3,6%
Combinaciones de analgésicos	13,8%

Commentary

Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change

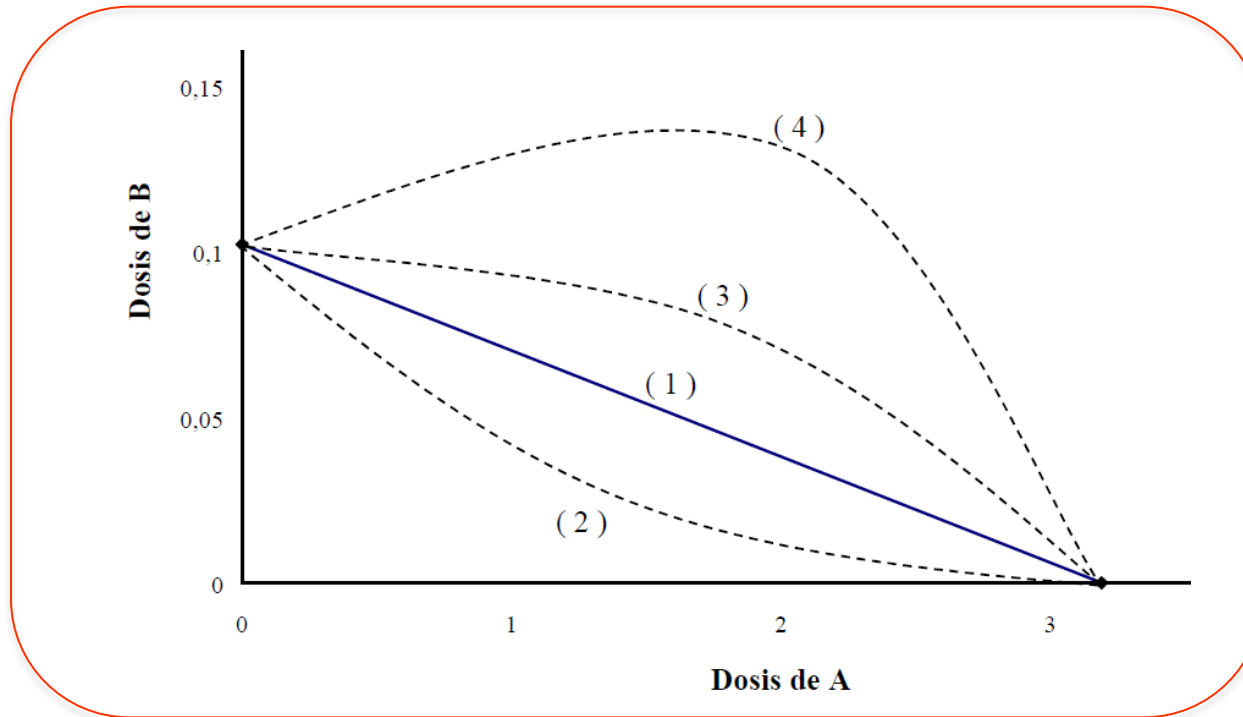
Winfried Meissner, Flaminia Coluzzi, Dominique Fletcher, Frank Huygen, Bart Morlion, Edmund Neugebauer, Antonio Montes Pérez & Joseph Pergolizzi



¿CÓMO DETERMINAR LA MEJOR COMBINACIÓN DE ANALGÉSICOS?

- **Aditividad:** El efecto observado es igual a la suma de los efectos esperados
- **Sinergia:** El efecto observado es superior a la suma de los efectos esperados
- **Antagonismo:** El efecto observado es inferior a la suma de los efectos esperados

ISOBOLOGRAMAS

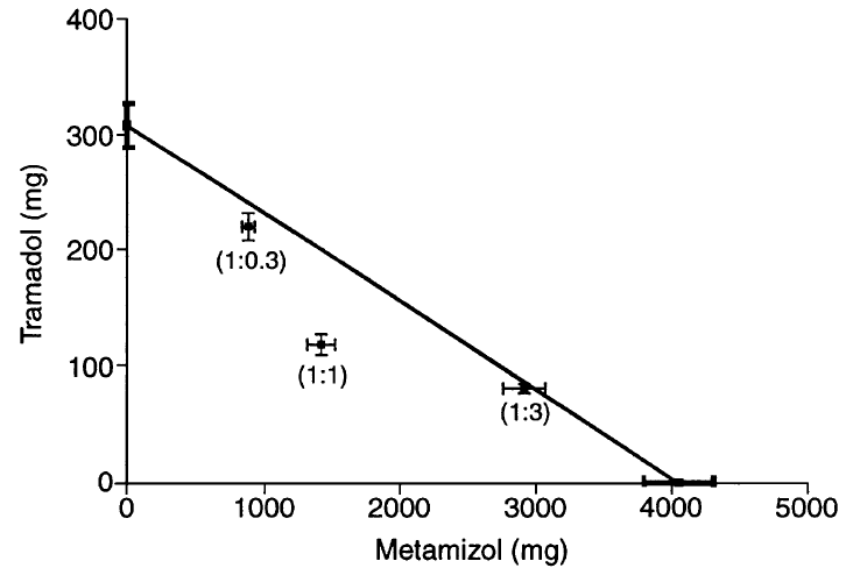


Las dosis de los fármacos A y B son isoeffectivas (1). La línea diagonal (isobolo 1) indica la combinación teórica aditiva.

El isobolo 2 muestra una asociación isoeffectiva obtenida con dosis inferiores a las aditivas (sinergia). Los isobolos 3 y 4 muestran asociaciones isoeffectivas con dosis superiores a las aditivas (antagonismo).

Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol

A. Montes,¹ W. Warner² and M. M. Puig^{1*}



Group		III (1:1)	IV (1:0.3)	V (1:3)
Efficacy	ED ₅₀	601 (448–807)	586 (478–719)	1417 (1121–1793)
	Interaction	Synergy	Additive	Additive
	INT-I	0.60*	1.10 (NS)	0.98 (NS)
Adverse effects	ED ₅₀	1649 (1425–1905)	1355 (1103–1663)	5867 (4054–8489)
	Interaction	Synergy	Additive	Additive
	INT-I	0.62*	1.07 (NS)	1.3 (NS)
Therapeutic Index		2,7	2,3	4,1

Effects of tramadol and dexketoprofen on analgesia and gastrointestinal transit in mice

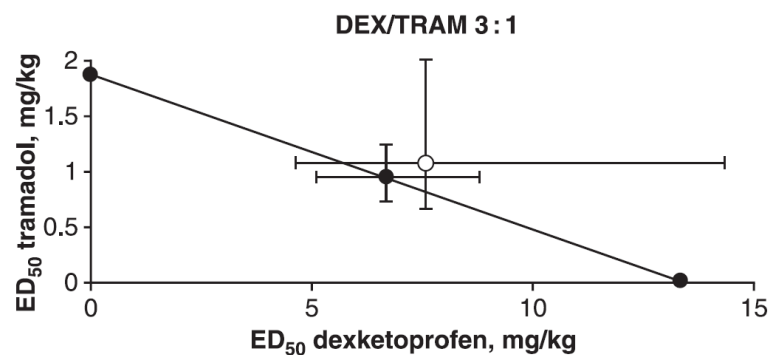
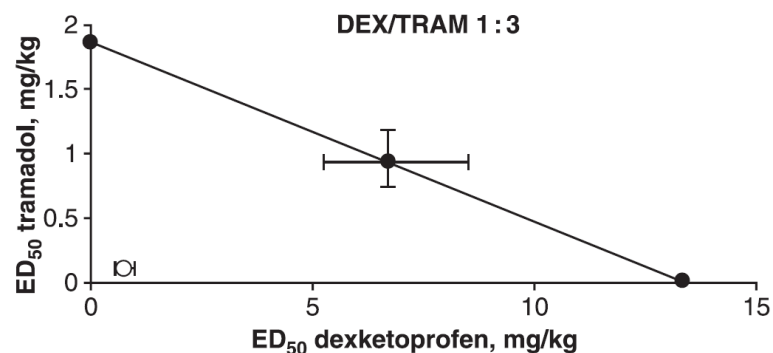
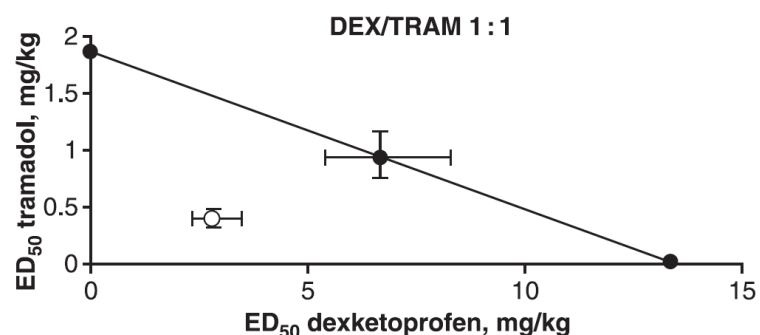
H.F. Miranda^{a*}, M.M. Puig^b, M.A. Romero^b, J.C. Prieto^{a,c}

Fundamental & Clinical Pharmacology 23 (2009) 81–88

Test	Ratio		Interaction
	DEX/TRAM	I.I.	
Acetic acid writhing ^a	1 : 1	0.423	Synergy
	1 : 3	0.113	Synergy
	3 : 1	1.132	Additivity
Tail Flick ^b	1 : 1	0.418	Synergy
	1 : 3	0.506	Synergy
	3 : 1	0.948	Additivity
Formalin, phase I ^c	1 : 1	0.657	Synergy
	1 : 3	2.822	Antagonism
	3 : 1	5.674	Antagonism
Formalin, phase II ^d	1 : 1	0.221	Synergy
	1 : 3	0.676	Additivity
	3 : 1	0.328	Synergy
Gastrointestinal transit ^e			Antagonism

^{a,b,c} Obtained by isobolographic analysis.

^e Obtained by fixed-dose method.



CONCLUSIONES

- Aunque existe una mejoría en la Gestión del Dolor Postoperatorio la incidencia de dolor continua siendo elevada
 - Muchos pacientes con cirugías consideradas “menores” refieren dolor moderado / intenso
 - La incidencia de dolor en urgencias es elevada y se trata principalmente con paracetamol y AINEs
-
- La aplicación de Analgesia Multimodal es escasa
 - No todas las combinaciones de analgésicos son adecuadas
 - La asociación de Dexketoprofeno-Tramadol (1:1) ha demostrado un efecto sinérgico
-

Protocolos aplicados a la **PRÁCTICA CLÍNICA**

LM. Torres

*Jefe de la Unidad de Dolor.
H.U. Puerta del Mar. Cádiz*

INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL

Definición. Son parámetros que miden el desarrollo y los resultados de los cuidados prestados con el propósito de servir de referencia para la detección de problemas y para la introducción de mejoras.

¿Por qué el DAPO debe ser un indicador de calidad asistencial?

- Relevancia del tema: Con los avances terapéuticos en analgesia, es inaceptable el dolor agudo no controlado
- Alta variabilidad no controlada de las pautas analgésicas postoperatorias, por falta de consenso
- Incremento del número de pacientes con DAPO
- Riesgos derivados del DAPO y su cronificación

DOLOR COMO QUINTA CONSTANTE VITAL

Evaluación del dolor con una escala numérica en los primeros 30 min del postoperatorio (estándar: 100%)

Indicador:

N.º de enfermos que han sido evaluados
con la EN en los primeros 30 min

N.º de enfermos incluidos en protocolo/vía clínica de dolor
postoperatorio

x 100

Indicadores de calidad de la Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria		
Dimensión de calidad	Indicador	Cálculo
Eficiencia y calidad científico-técnica	Cancelación de procedimientos	% [cancelaciones/pacientes programados]
	Listado de verificación quirúrgica realizado (antes y después de la intervención)	% [pacientes con listado correctamente pasado/pacientes intervenidos]
	Reintervención no planificada ese mismo día	% [reintervenciones/pacientes operados]
Eficiencia del sistema	Pernocta no planificada	% [pacientes que pernoctan no planificados/pacientes operados]
	Reingresos hospitalarios	% [ingresos/pacientes operados]
	Índice de complicaciones ajustado por riesgo	Nº de pacientes con complicaciones/Nº esperado de pacientes con complicación en función del riesgo de complicación de cada paciente individual
	Índice de sustitución de procesos	%[Total GRD listado intervenciones realizadas de forma ambulatoria/total GRDs quirúrgicos realizados de forma ambulatoria y convencional]
	Índice de ambulatorización	% [Total GRD quirúrgicos realizados de forma ambulatoria/ total GRD quirúrgicos]
Calidad percibida	Índice de satisfacción	% de pacientes en cada categoría de respuesta y periodo

Fuente: Manual Cirugía Mayor Ambulatoria, estándares y recomendaciones. Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2008. Modificado.



Patient's satisfaction after outpatient forefoot surgery: Study of 619 cases



A. Mouton^{a,*}, V. Le Strat^a, D. Medevielle^a, Y. Kerroumi^a, W. Graff^a, the French association of foot surgery (AFCP)^b

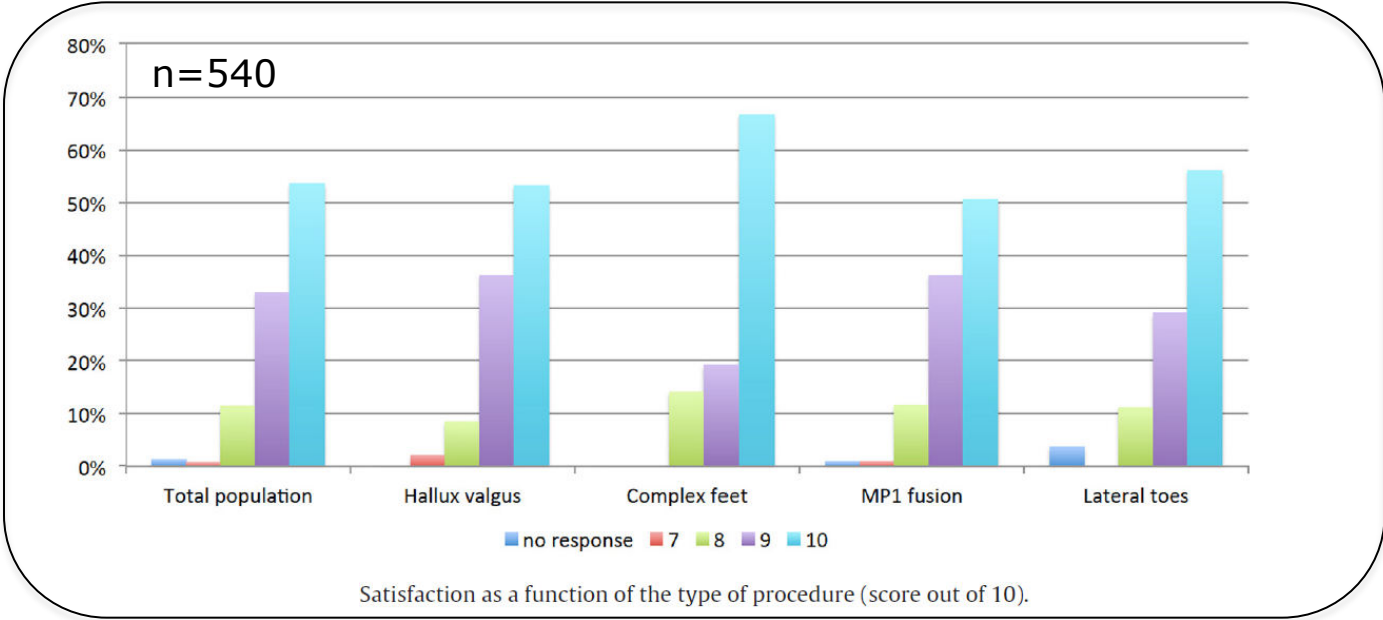
^a Groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, 12-18, rue du Sergent-Bauchat, 75012 Paris, France

^b Clinique du Parc, 155, boulevard Stalingrad, 69006 Lyon, France

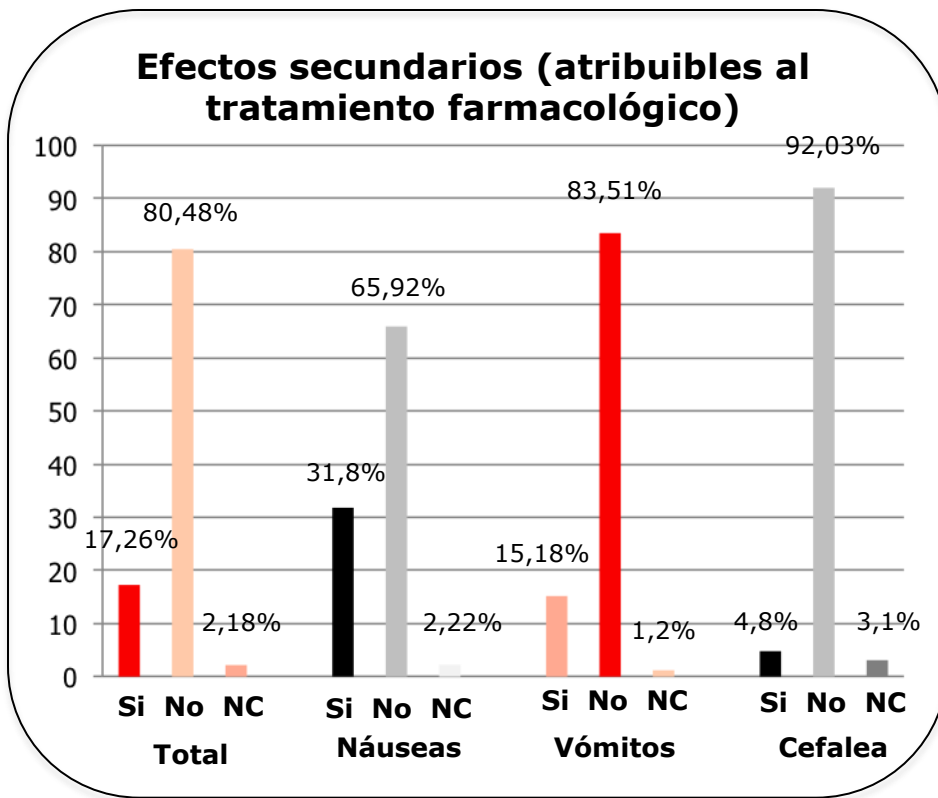
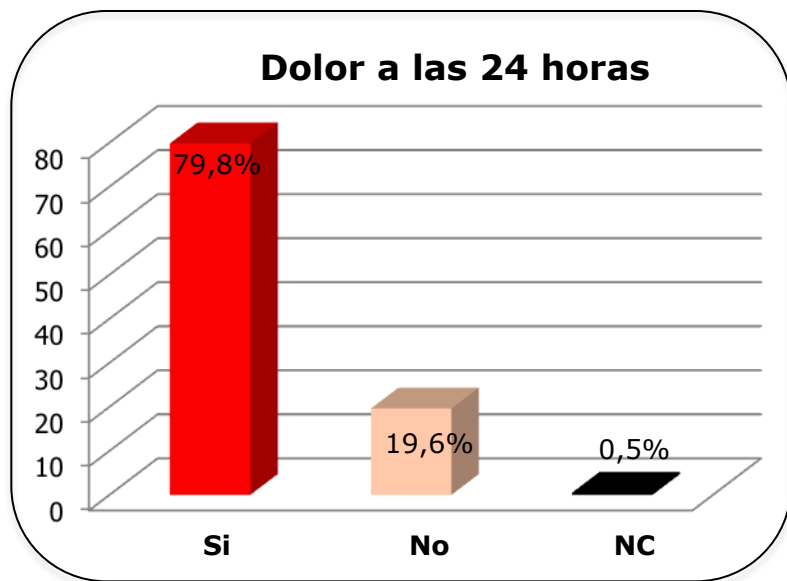
**Encuesta telefónica de satisfacción
a las 24 horas postop.**

Tratamiento (por día):
 Ketoprofeno LP 100 / Prednisona 20 mg (3 días)
 Omeprazol 20 mg
 Paracetamol/codeína o paracetamol/tramadol

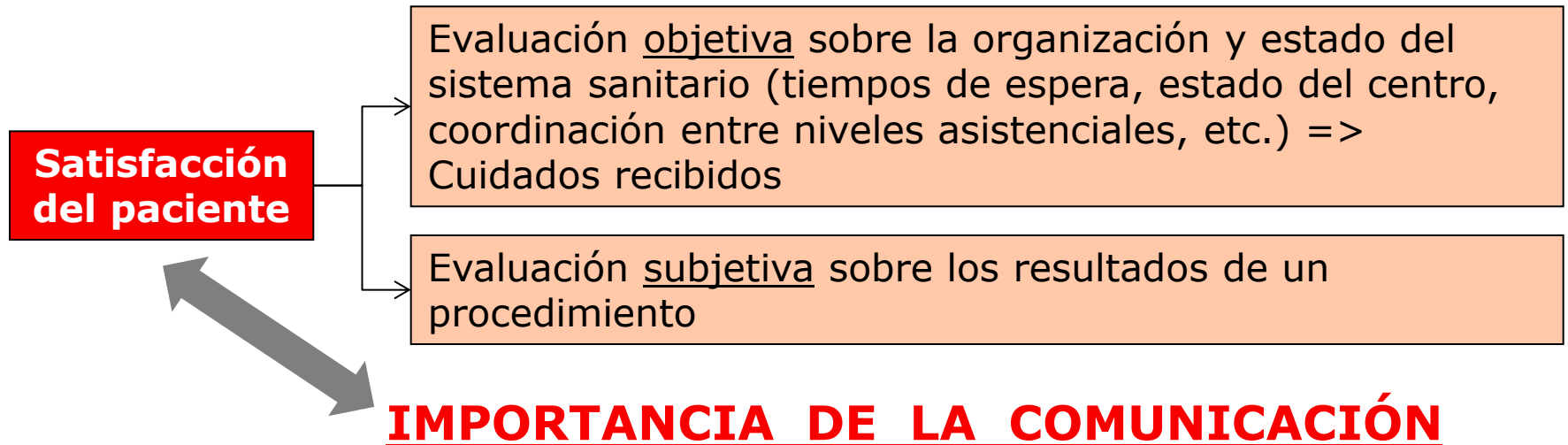
} 8 días



	Yes	No	N/R
Did you sleep well?	331	202	7
Did you experience nausea?	172	356	12
Did you experience vomiting?	82	451	7
Did you experience a fever?	4	524	12
Did you have any bleeding?	93	434	13
Did you get any headaches?	26	497	17
Did you feel any pain?	431	106	3
Did you call your doctor?	18	512	10
Did you call the emergency room?	16	492	9
Were you satisfied with the discharge instructions that you received?	531	3	6
Were you satisfied with the care provided at the DSU?	528	3	9
Was your pain relieved by the prescribed treatment?	427	44	69
Did you take the medications?	484	14	42



SATISFACCIÓN EL PACIENTE



No administrar antibióticos en resfriados
No dar opioides a todo el que los pida
No facilitar RM en LBP como primer método de diagnóstico

=> ↓ **Satisfacción**

Fenton JJ, Jerant AF, Bertakis KD, Franks P. A national study of patient satisfaction, health care utilization, expenditures, and mortality. Arch Intern Med. 2012;172: 405-411.
Ware JE, et al. Eval Program Plann 1983

Protocolos de tratamiento del dolor

Un protocolo, en términos generales, es definido como un acuerdo entre profesionales expertos en un determinado tema y en el cual se han clarificado las actividades a realizar ante una determinada tarea.

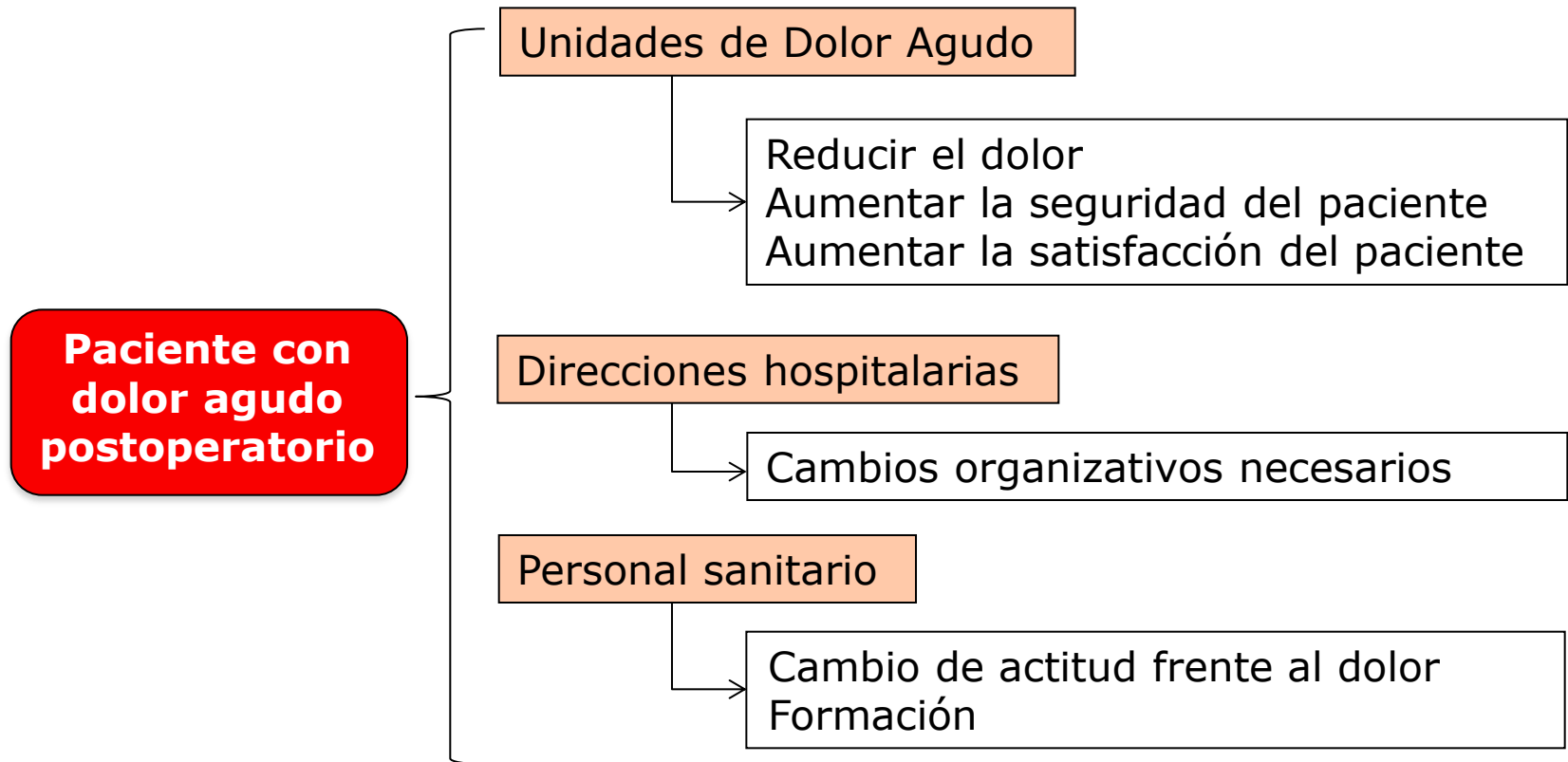


Precisa un aprendizaje y un entrenamiento práctico como cualquier otro aspecto de la medicina.

Es necesaria una evaluación durante toda la "vida" del protocolo, como mínimo una vez cada año.

"se va a aplicar a la toma de decisiones clínicas, y que por lo tanto se aplicará a los pacientes, si es una mala herramienta puede producir el efecto contrario al buscado, o no utilizarse".

RESPONSABILIDADES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO



Galindo M, et al. Rev Esp Anesthesiol 2011

OBJETIVOS

1. Analgesia adecuada a cada paciente
2. Movilización precoz
3. Nutrición oral lo más rápidamente posible
4. Fisisio/cinesiterapia activa



Savoia G, et al. Minerva Anestesiol 2010.

RECOMENDACIONES SIAARTI, 2010

Realizar un plan de control del dolor agudo postoperatorio que abarque:	Nivel de recomendación
Evaluación preoperatoria	A
Mediciones regulares del dolor	A
Identificar personal encargado	A
Aprendizaje del personal	A
Realizar protocolos escritos	C
Educación médica	C
Evaluaciones periódicas de resultados	C
Adecuada información al paciente sobre la analgesia, que quede recogida en un Consentimiento Informado	D

Savoia G, et al. Minerva Anestesiol 2010.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO A DESARROLLAR CRONIFICACIÓN DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO



Banderas azules Factores perioperatorios		Banderas amarillas Factores psicosociales		Banderas rojas Complicaciones postoperatorias
Factores preoperatorios	Edad Sexo Dolor crónico previo Lugar y extensión del procedimiento IQ previas Predisposición genética	Factores psicológicos	Actitud Estrés Ideas de dolor cronificado	Infección Sangrado Síndrome compartimental Lesión de órganos
Factores postoperatorios	DAPO no controlado DAPO intenso Exceso analgésicos en los primeros 7 días	Factores sociales	Pobreza Bajo nivel educacional	

Shipton EA and Tait B. Eur J Anaesthesiol 2005

ANALGESIA MULTIMODAL. PROTOCOLOS

TÉCNICAS ANALGÉSICAS

Bloqueo epidural (peridural)

Bloqueos nervios periféricos/Bloqueos continuos de nervios periféricos

Infiltración local

Irrigación continua de la herida quirúrgica con AL

FÁRMACOS ANALGÉSICOS SISTÉMICOS

PCA (Patient-Controlled Analgesia)/i.v./v.o./otras

INFILTRACIONES LOCALES ANALGÉSICAS

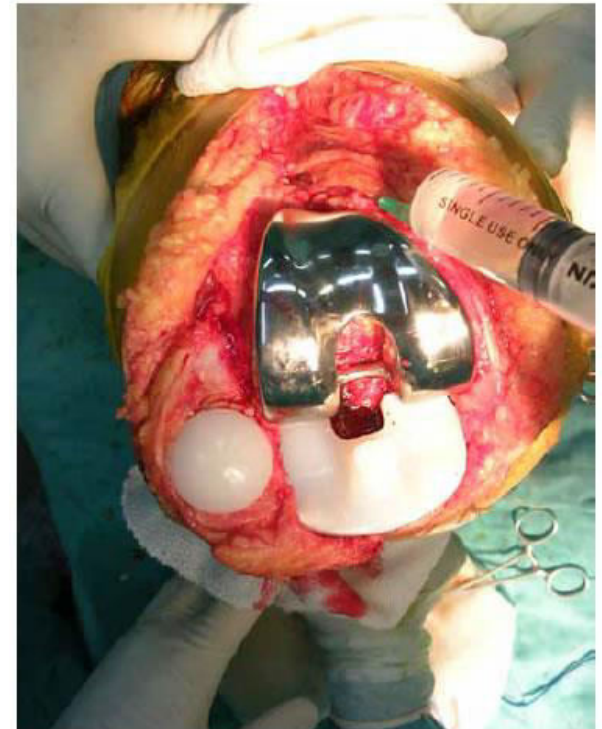
Infiltración de AL + analgésicos en los tejidos circundantes del campo quirúrgico

Infiltración intraoperatoria en PTR

- Ropivacaína 0,2% 150ml
- Epinefrina 2,5mcg/ml
- Analgésico:
 - Ketorolaco 30 mg
 - Morfina 5ml
 - Metilprednisolona acetato 1 ml

Partes iguales en: Cápsula posterior, ambos retináculos y tejido subcutáneo

La concentración plasmáticas se mantienen bajas con ausentes efectos secundarios



Webb ChAJ and Mariano ER. Pain Management 2015

EFICACIA

Autor/año	Estudio/método	Resultados
Xu, 2014	No comparativo (Eficiencia LIA) Meta-análisis de estudios aleatorizados	LIA: Disminución dolor Aumento rango de movilidad
Antoni, 2014	Comparativo (LIA vs. BNP) Observacional	LIA logra una disminución dolor y acorta el ingreso más que los BNP
Uesugi, 2014	Comparativo (LIA vs. BNP) Aleatorizado y controlado	LIA frente a BNP: No diferencias en reducción dolor, requerimientos analgésicos y satisfacción
Carli, 2010	Comparativo (LIA vs. BCNP) Aleatorizado	Los BCNP reducen el consumo de opioides y logran una mayor recuperación funcional a las 6 semanas que la LIA
Perlas, 2013	Observacional Eficacia LIA + BNP	LIA + BNP: Disminución del dolor Deambulacion precoz Mejora la RHB

LIA: Local infiltration analgesia. BNP: Bloqueo nervio periférico. BCNP: Bloqueo continuo nervio periférico.

ANALGESICOS SISTÉMICOS

PARACETAMOL

Mecanismo de acción

- Parcialmente desconocido
- Disminución de PG con mínima inhibición de la Cox
- Posible inhibición receptores vaniloides 1 a nivel central
- Aumento de cannabinoides
- Aumento actividad vías descendentes serotoninérgicas

Eficacia

- Baja eficacia analgésica
- Paracetamol i.v. => disminuye el dolor y reduce requerimientos de morfina
- Su asociación a TRAMADOL tiene > eficacia que a CODEINA

Efectos secundarios/poblaciones con riesgo

- Escasos
- No administrar en pacientes con insuficiencia hepática, alcoholismo, malnutrición/caquexia (< 3.000 mg)

*Graham GG, et al. Inflammopharmacology 2013. Mallet C, et al. PlosOne 2010.
Pickering G, et al. Clin Pharmacol Ther 2006*

AINE

Mecanismo de acción

- Reducción de PG por medio de la inhibición de Cox
- Coxib: Menor inhibición de Cox-1 frente a Cox-2

Eficacia analgésica

- Disminución del dolor, reduciendo requerimiento de opiodes
- Aceleran la recuperación funcional favoreciendo RHB precoz

Efectos secundarios/poblaciones de riesgo

- Insuficiencia renal
- AINE tradicional (no selectivo): Riesgo de trastorno GI
- Coxib (selectivo Cox-2): Riesgo de trastorno CV
- Desconocido efecto sobre consolidación de fracturas/osteointegración

Huang YM, et al. BMC Musculoskelet Disord 2008

Buvanendran A, et al. JAMA 2003

Abdul-Hadi O, et al. J Bone Joint Surg Am 2009

OPIOIDES

Son los fármacos más utilizados en DAPO

Mecanismo de acción

- Bloqueo de receptores específicos

Eficacia analgésica

- Dolor moderado a intenso
- Combinación de AINE + TRAMADOL es más efectiva que ambos aislados

Efectos secundarios/poblaciones con riesgo

- Múltiples efectos secundarios: depresión respiratoria, náuseas y vómitos, estreñimiento, retención urinaria, disfunción endocrina, alteración inmunidad, tolerancia/dependencia, hiperalgesia y prurito
- Retraso en la RHB y recuperación

*Savoia G, et al. Minerva Anesthesiol 2010. Inturrisi CE. Clin J Pain 2002
Brennan MJ. Am J Med 2013
Ramasubbu C and Gupta A. J Pain Palliat Care Pharmacother 2011
Rosero EB and Joshi GP. Plast Reconstr Surg 2014*

LIGANDOS SUBUNIDADES $\alpha 2\delta$ CANALES DEL CALCIO VOLTAJE DEPENDIENTES

GABAPENTINA/PREGABALINA

Mecanismo de acción

- Bloqueo específico => disminución estímulos aferente asociados a la IQ y disminuye la neuroplasticidad neuronal asociada a sensibilización central

Eficacia analgésica

- Preventive analgesia vs. Preemptive analgesia (meta-análisis 2016)
- Reduce consumo de opioides durante las primeras 24-48 horas
- No efectividad más allá del 4º día postoperatorio

Efectos secundarios/poblaciones con riesgo

- Sedación (riesgo asociación con otros fármacos que provoquen sedación)

Savoia G, et al. Minerva Anesthesiol 2010
Clarke HA, et al. Br J Anaesth 2013
Arumugam S, et al. J Pain Res. 2016

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DAPO EN PLANTA

Prótesis total rodilla

Bloqueo continuo perineural con AL del nervio femoral

o

Bloqueo único del nervio ciático



Cirugía colorrectal

Opioides intratecales

+

Analgesia epidural

+

Analgesia general

URPA: Dolor $\leq 3 \rightarrow$ Traslado a planta (pauta dolor leve)

Grado de dolor (NRS)	Pauta	Administración
Dolor leve	Paracetamol/Dexk	Intervalos fijos
Dolor moderado	Paracetamol/Dexk + Tramadol	Intervalos fijos o en perfusión
Dolor intenso	Paracetamol/Dexk + Morfina	Infusión continua ----- PCA

Medicación rescate: NRS > 3 reposo o > 5 en movimiento

Galindo M, et al. Rev Esp Anesthesiolog 2011

PROTOCOLO. EJEMPLO

Dolor leve (1)	Dolor moderado (2)	Dolor intenso (3)
Dexketoprofeno 50mg/8horas	Dexketoprofeno 100 mg/ 8h	Dexketoprofeno 100 mg/ 8h + PCA con morfina i.v. o Analgesia epidural o Bloqueo periférico continuo

Supervisión médica: Grados 1 y 2, EVA cada 4-6 horas

Si EVA \geq 3 a los 30 minutos de la dosis de rescate, avisar anestesista

Grupo 3, EVA cada 2-4 horas (personal enfermería) y 2 veces día control anestesista.

DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO DESPUÉS DEL ALTA

Medicine[®]
OBSERVATIONAL STUDY

OPEN

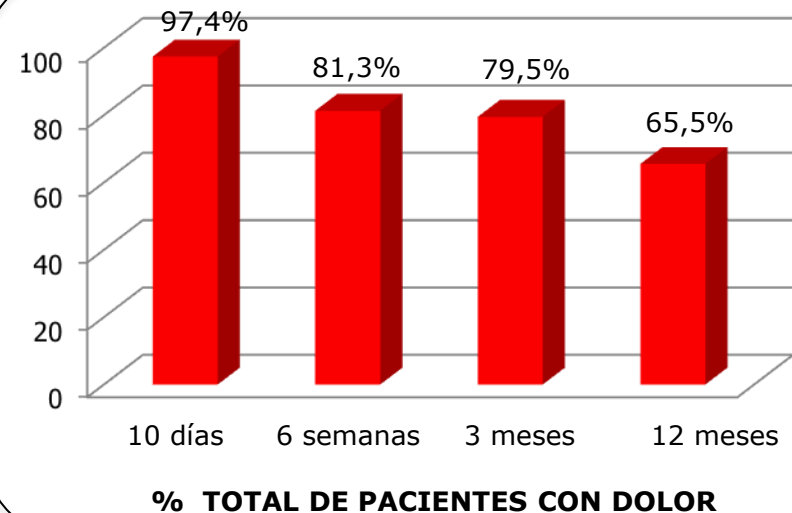
Subacute Pain as a Predictor of Long-Term Pain Following Orthopedic Surgery

An Australian Prospective 12 Month Observational Cohort Study

*Felicity C. Veal, MSc, Luke R.E. Bereznicki, PhD, Angus J. Thompson, MSc,
Gregory M. Peterson, PhD, and Chris Orlikowski, MBBCh, FRCA, FFPMANZCA*

Una vez se procede al alta del paciente, el dolor postoperatorio es más difícil de controlar

- El paciente tiene que encargarse del control del dolor
- Existe un cierto vacío de responsabilidad entre el médico de atención primaria y el cirujano
- Suele producirse una reducción de dosis/frecuencia de los fármacos



Veal FC et al, Medicine 2015

Evaluación de los **Protocolos**

... evaluación durante toda la "vida" del protocolo, como mínimo una vez cada año

Protocols for treating the postoperative pain of fractures in Dutch hospitals



- 41% pacientes ingresados tienen DAPO moderado/intenso a pesar de seguir protocolos
- 14% pacientes ingresados tiene dolor a los 4 días (dolor persistente), que eleva el riesgo a la cronicidad.

INCIDENCIA DE FRACTURAS (*Dutch Bureau of Statistics*).

- 260.000 pacientes/año
 - 100.000 pacientes/año son intervenido por fracturas
- } Provoca dolor moderado/intenso

El empleo de protocolos reducen el DAPO, disminuyen el tiempo de ingreso y el riesgo a desarrollar dolor crónico.

Existe un elevado % de centros que no utilizan protocolos específicos

Acute Postoperative Pain Management at Home After Ambulatory Surgery: A French Pilot Survey of General Practitioners' Views

S. Robaux, MD*, H. Bouaziz, MD, PhD*, C. Cornet, MD*, J. M. Boivin, MD†, N. Lefèvre, PharmD†, and M. C. Laxenaire, MD*

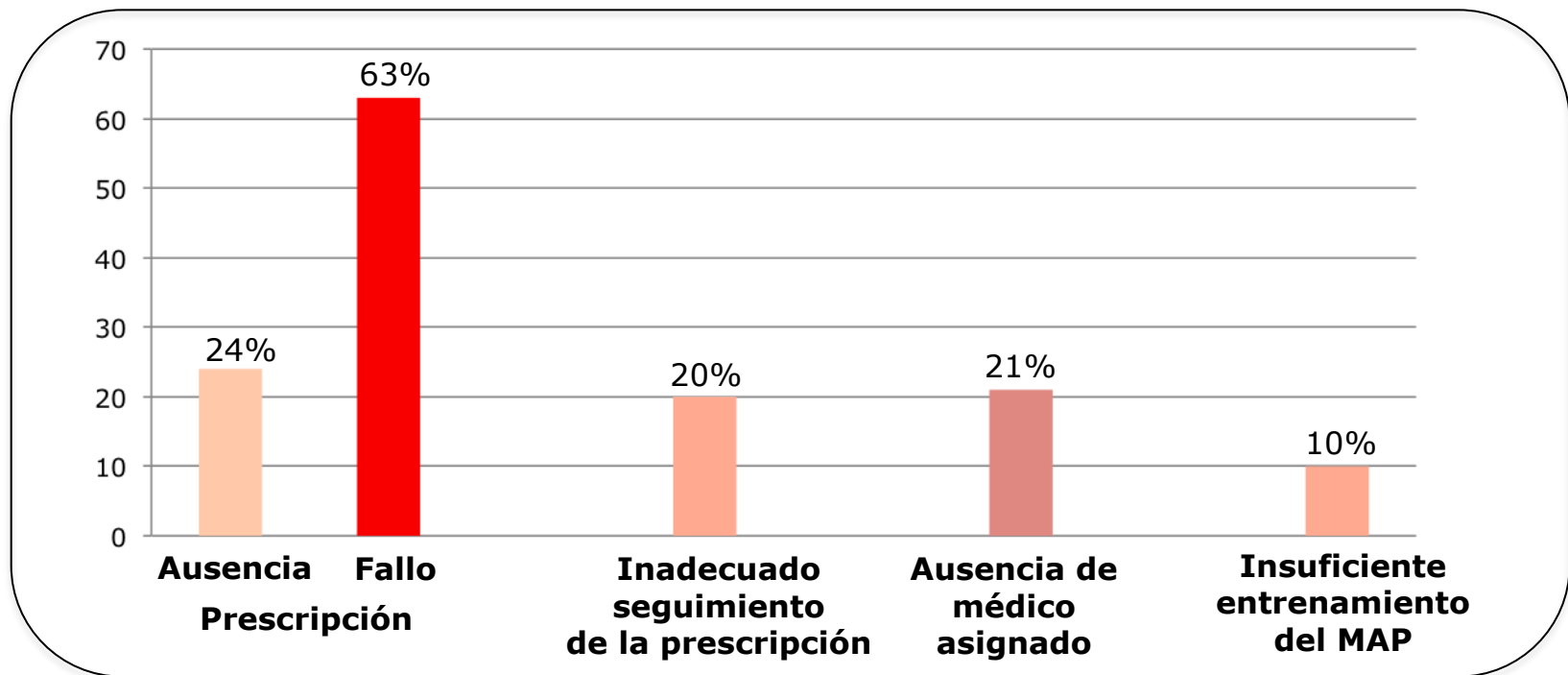
*Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine and †Center for Clinical Investigation, University Hospital of Nancy, School of Medicine, Nancy, France

Existe un fallo en la transmisión de la información, que puede ser responsable del fallo en el tratamiento del DAPO

INFORMACIÓN FACILITADA A LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

	Siempre (%)	Frecuente (%)	Algunas veces (%)	Nunca (%)
Información preoperatoria	5	28	55	12
Protocolo analgésico	3,4	22,5	54	20
Alternativas en caso de analgesia insuficiente	0,8	2,7	23,6	73
Datos (contacto) del médico responsable	0,6	3	17	80

CAUSAS DEL FALLO EN EL TRATAMIENTO DEL DAPO



Los fallos en la transmisión de la información, generan un elevado número de avisos domiciliarios

Los MAP reclaman una mayor responsabilidad en el tratamiento del DAPO después de C.M.A., a pesar de la llamativa despreocupación sobre el tema (43,6% no respondieron la encuesta)

Robaux S, et al. Anesth Analg 2002

CONCLUSIONES

- A pesar del conocido incremento en la morbi-mortalidad, un elevado porcentaje de pacientes experimentan dolor agudo postoperatorio
- El dolor agudo postoperatorio debe ser un indicador de calidad asistencial de los procedimientos e incluso la 5ª constante vital
- La creación de protocolos de asistencia clínica mejora el tratamiento del dolor
- Los protocolos de asistencia deben ser específicos para un/grupo procedimiento/s y deberá prolongarse el tiempo que dure el dolor agudo postoperatorio
- Todos debemos participar activamente en la analgesia multimodal

Combinación
**Dexketoprofeno 25 mg/
Tramadol 75 mg**
Perfil de Eficacia y Seguridad

Dr. Luis M Torres

Jefe de Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

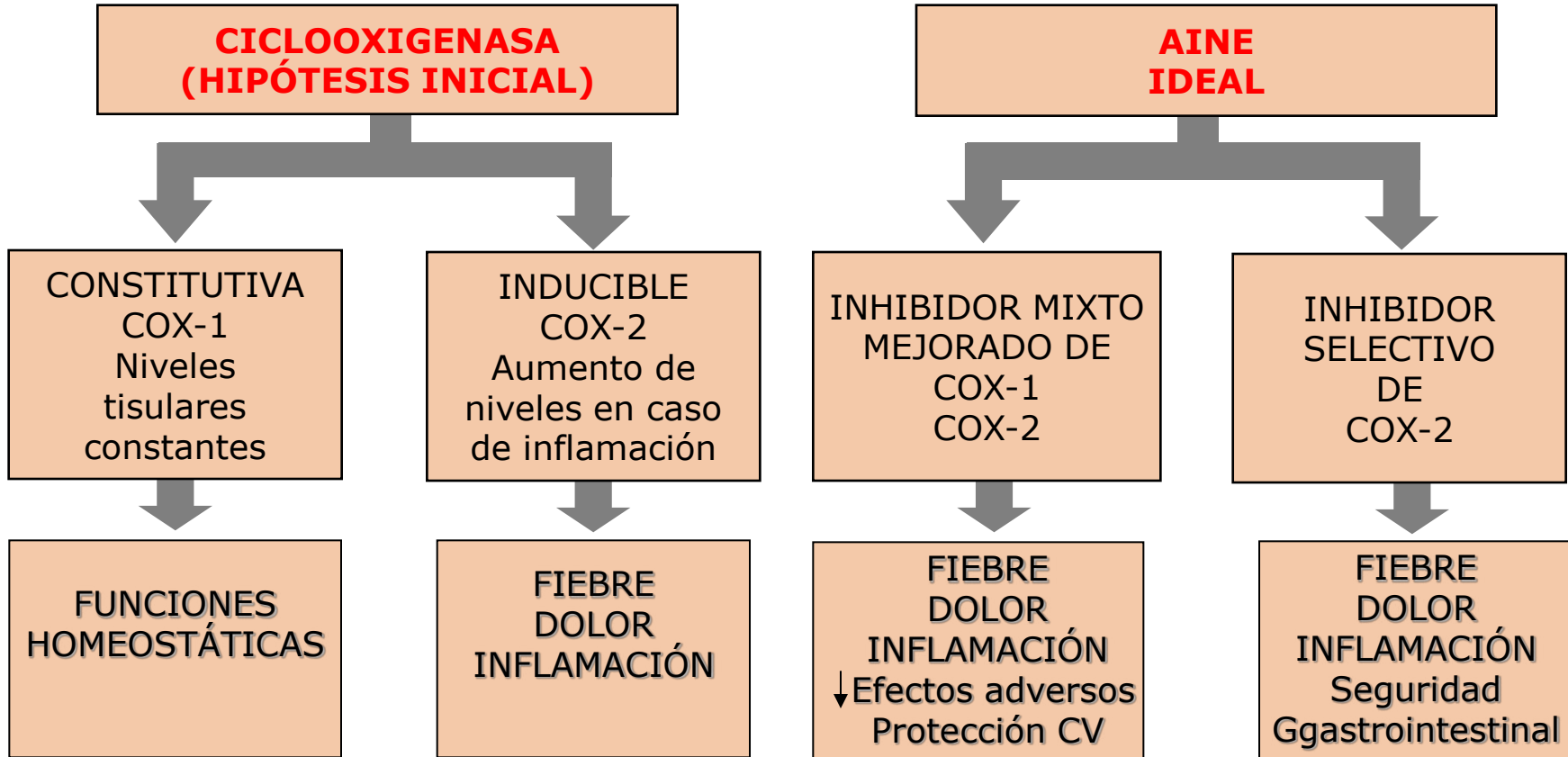
Hospital U. Puerta del Mar de Cádiz

Prof. Titular de Anestesia de la UCA

La analgesia ideal **¿Qué pedimos?**

- Seguridad y eficacia
- Acción central y periférica
- Diferentes vías de administración
- Compatibilidad con medios de administración y fármacos
- Elección de analgésico basada en la evidencia: NNT
- Vida media corta, duración prolongada

EN BUSCA DEL AINE IDEAL



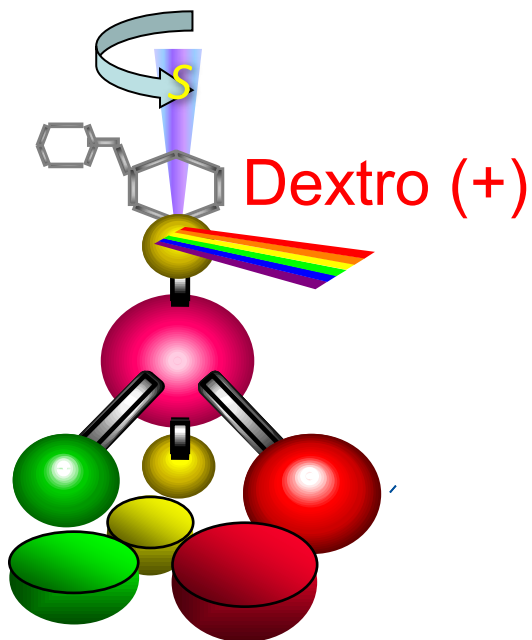
Inturrisi C.E. Clin J Pain 2002; 18(4 Suppl):S3-S13 Herrero JF. Rev Soc Esp Dolor 2003

AINE: Elección basada en la evidencia

ANALGÉSICO	DOSIFICACIÓN	NNT
Dexketoprofeno	25 a 50 mg oral/im/iv/bolus	2,3
Parecoxib	40 mg iv	2,3
Diclofenaco	50 a 75 mg oral/im	2,3
Dipirona	575 mg a 2 g oral/ im/iv	2,4
Morfina	10 mg. iv/sc/oral	2,9
Ketorolaco	10 a 30 mg oral/im/iv	3,7
Paracetamol	1 g oral	4,6
Tramadol	50 a 100 mg oral/iv	4,6
Meperidina	50 mg iv/sc	8,3

Mc Quay H, Moore A. Bandolier 2009.

DEXKETOPROFENO

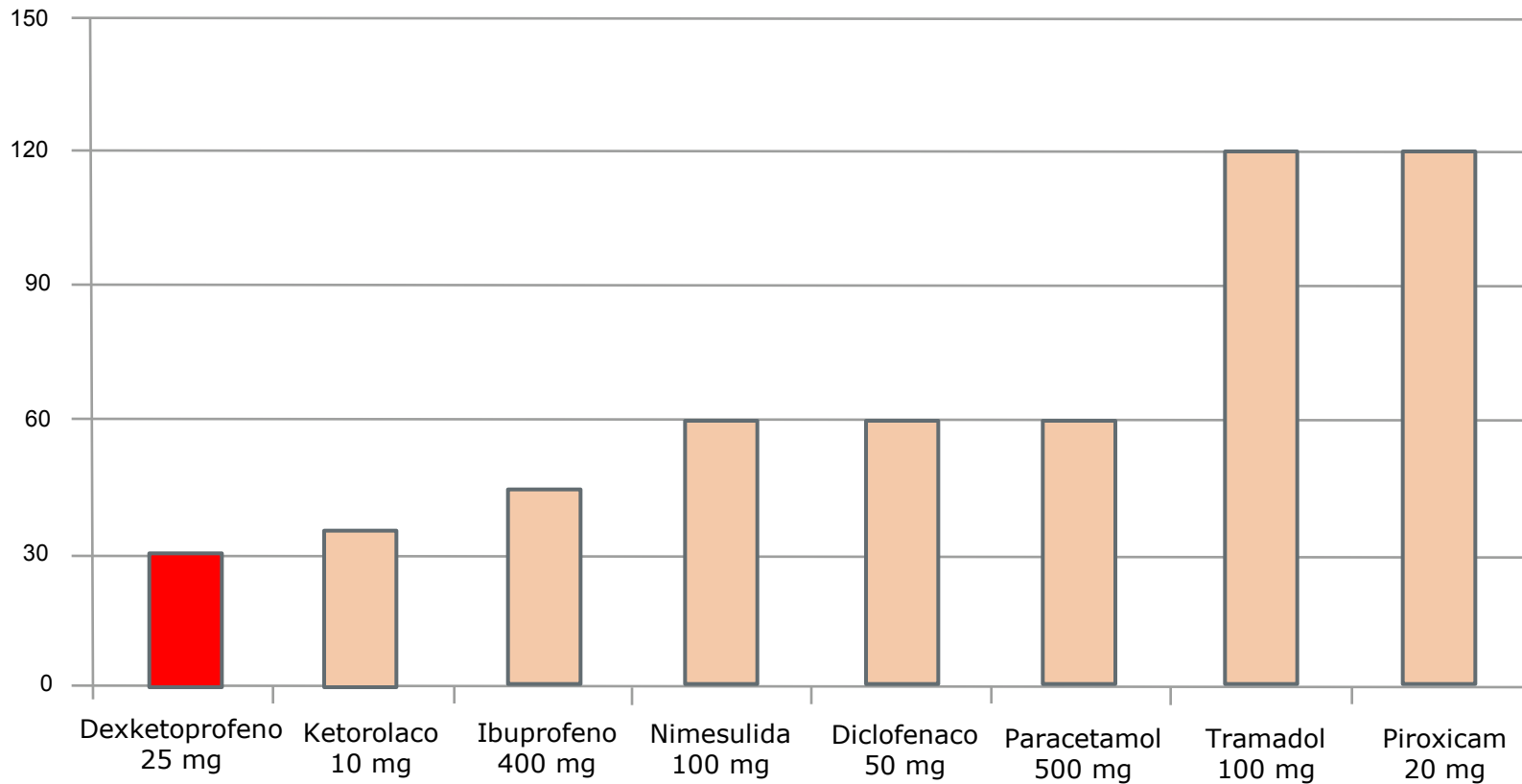


- El dexketoprofeno es el enantiómero activo S (+) del ketoprofeno
- Formulación como sal de trometamina → mayor solubilidad
- Menor $t_{m\acute{a}x.}$ → inicio rápido del efecto en menos de 30 minutos
- Menor permanencia en el estómago → menos exposición de la mucosa al ácido libre → menos lesiones gástricas leves
- Buen perfil de tolerabilidad, lo que permite la administración del dexketoprofeno con el estómago vacío

Barbanoj MJ, et al. Expert Rev Neurother 2008;8:1625-1640.

DEXKETOPROFENO INICIO DE EFECTO

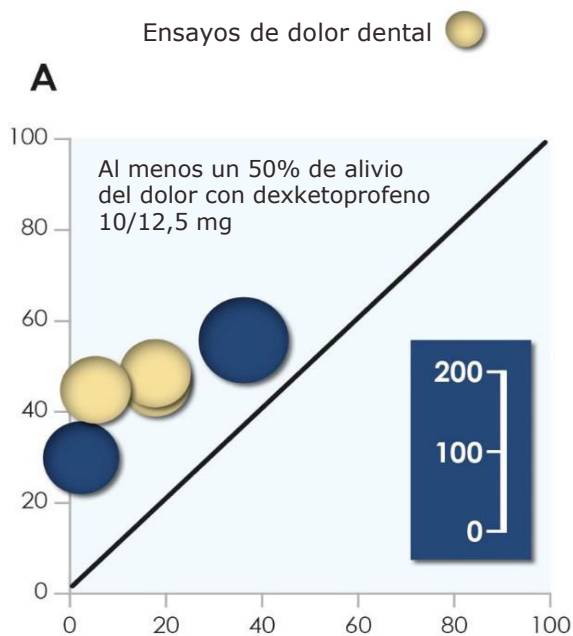
T_{max} Tiempo para alcanzar la C_{máx.} (minutos)



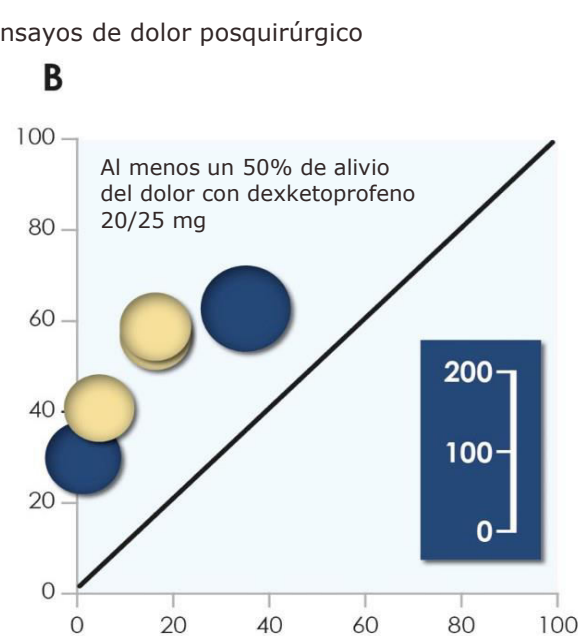
Barbanoj MJ et al. *Clinical Pharmacokinet.* 2001; 40(4):245-262.

DEXKETOPROFENO PERFIL CLÍNICO

Se demostró que el tratamiento con dexketoprofeno es eficaz para el dolor dental y postoperatorio



Al menos un 50% de alivio del dolor con placebo



Al menos un 50% de alivio del dolor con placebo

Revisión sistemática de 35 ensayos de dolor agudo. Se incluyó a 6380 pacientes de los cuales 3381 recibieron dexketoprofeno. A dosis de 10 mg o 12,5 mg (gráfico A) y de 20 mg o 25 mg (gráfico B) en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor dental y posquirúrgico.

DEXKETOPROFENO PERFIL CLÍNICO

Modelo de estudio	n.º de ensayos (n.º de pacientes)	Dexketoprofeno 25 mg frente al fármaco comparativo
Dolor dental ¹⁻⁴	7 (994)	No inferior a ketoprofeno 50 mg o rofecoxib 50 mg Superior a dipirona 575 mg
Dolor postoperatorio ⁵⁻⁷	13 (2135)	No inferior a tramadol 50 mg, paracetamol/codeína 500 + 22,5 mg o diclofenaco 50 mg
Dolor osteomuscular (lumbalgia) ⁸⁻¹¹	4 (936)	No inferior a tramadol 50 mg, paracetamol/dextropropoxifeno 400 + 30 mg o diclofenaco 50 mg
Dolor artrítico ^{12,13}	2 (300)	No inferior a diclofenaco 50 mg Superior a ketoprofeno 50 mg

¹ Moore R.A. et al. *BMC Clin Pharmacol* 2008;8:11.

² McGurk M. et al. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 Suppl):46S-54S.

³ Jackson I.D. et al. *Br J Anaesth* 2004;92:675-680.

⁴ Bagán J.V. et al. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 Suppl):55S-64S.

⁵ Schreiber M. *Clinical Trial Report* 1998.

⁶ Pérez A. *Clinical Trial Report* 2002.

⁷ Latarjet J. *Clinical Trial Report* 1998.

⁸ Kubler U. *Clinical Trial Report* 1999.

⁹ Castiaux. *Clinical Trial Report* 1999.

¹⁰ Granados J. *Clinical Trial Report*.

¹¹ Bourgeois P. *Clinical Trial Report* 1999.

¹² Beltrán J. et al. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12 Suppl):74S-80S.

¹³ Marengo J.L. et al. *Clin Drug Invest* 2000;19:247-256.

TRAMADOL FARMACODINÁMICA

El tramadol es un opioide sintético de acción central y existe como mezcla racémica (enantiómero + y -)

Tiene un doble mecanismo de acción:

- Agonismo en el receptor μ (enantiómero +)
- Inhibición de la recaptación de la serotonina (enantiómero +)
- Inhibe la recaptación de la noradrenalina (enantiómero -)

Los enantiómeros del tramadol ejercen un efecto sinérgico analgésico complementario

Scott LJ et al. Drugs 2000;60:139-176.

Vazzana M et al. Biomedicine & Pharmacotherapy 2015;70:234-238.

TRAMADOL SEGURIDAD

- El tramadol racémico produce un mayor efecto analgésico y menos acontecimientos adversos que los dos enantiómeros administrados en monoterapia
- Sus efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y el mareo; las convulsiones y el síndrome serotoninérgico son las complicaciones más temidas
- A diferencia de otros opioides, produce menos efectos adversos cardiovasculares, depresión respiratoria o farmacodependencia

Vazzana M et al. Biomedicine & Pharmacotherapy 2015;70:234-238.

TRAMADOL PERFIL CLÍNICO

Modelo de estudio	n.º de ensayos (n.º de pacientes)	Tramadol 50 mg-100 mg frente al fármaco comparativo
Dolor dental ^{1,2}	2 (392)	No inferior a codeína/AAS 60+650 mg No inferior a hidrocodona 10 mg (ambos combinados con paracetamol)
Dolor osteomuscular ^{3,4}	2 (188)	Inferior a hidrocodona/paracetamol 5+500 mg Superior a diclofenaco 100 mg
Dolor postoperatorio ⁵⁻⁸	4 (524)	Superior a paracetamol 1000 mg y metamizol 1000 mg No inferior a codeína 60 mg (ambos combinados con paracetamol) y a diclofenaco 50 mg Combinado con dipirona 1000 mg, no inferior a oxicodona 10 mg
Dolor dental ^{1,2}	2 (392)	No inferior a codeína/AAS 60 + 650 mg No inferior a hidrocodona 10 mg (ambos combinados con paracetamol)

¹ Moore PA et al. J Clin Pharmacol 1998; 38(6):554-560

² Fricke J.R. et al. Clin Ther 2002; 24(6):953-968

³ Turturro M.A. et al. Ann Emerg Med 1998; 32(2):193-143

⁴ Pagliara L. et al. Curr Ther Res 1997; 58(8):473-480

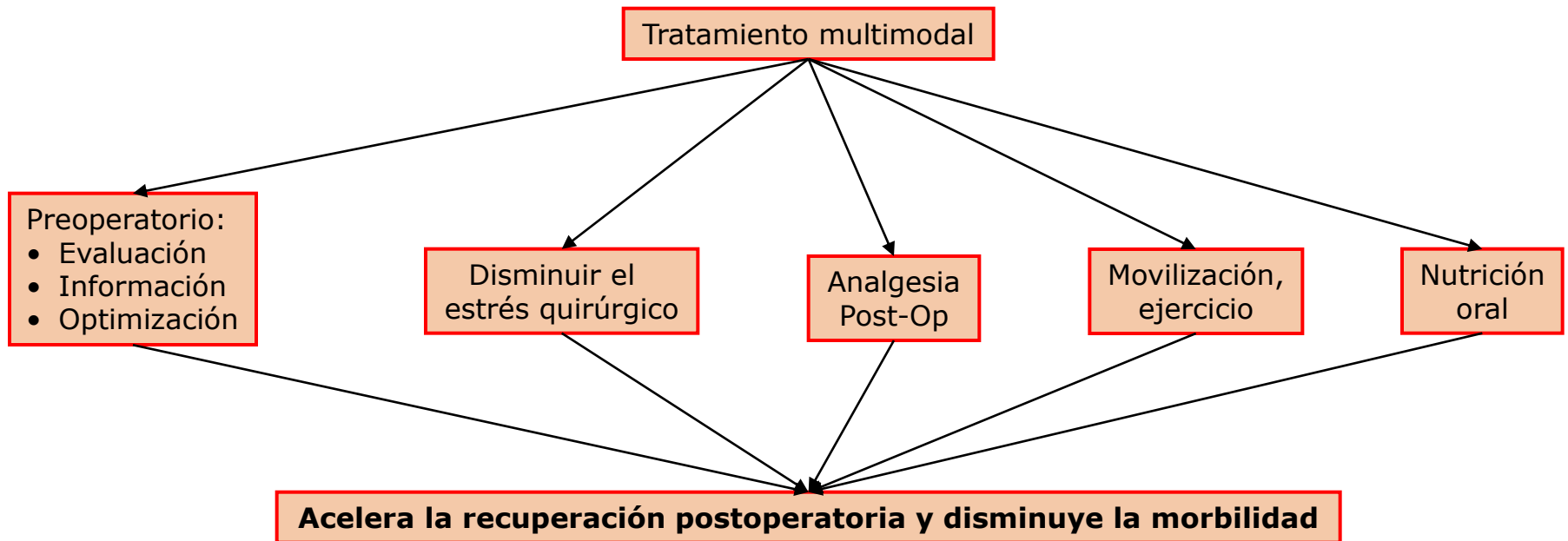
⁵ Rawal N. et al. Anesth Analg 2001; 92:347-351.

⁶ Smith A.B. et al. CAPSS-115 Study Group. Am J Surg 2004; 187:521-527.

⁷ Kaufmann J. et al. Curr Eye Res 2004; 28:271-275.

⁸ Courtney M.J. et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127:385-388.

CONCEPTO DE **ANALGESIA MULTIMODAL**



Kehlet & Dahl. Lancet 2003;362:1921.

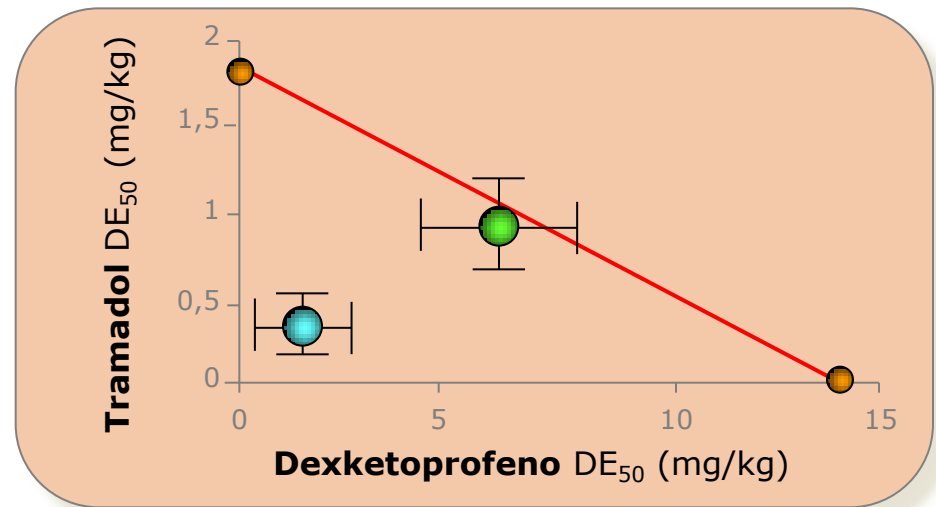
DEXKETOPROFENO TROMETAMOL CON TRAMADOL

ISOBLOGRAMAS DKT – Tramadol

Análisis de la interacción en el test de las contorsiones abdominales o *whriting test* (WT)

La interacción sinérgica entre el dexketoprofeno y el tramadol se observó durante la inflamación aguda y también durante la crónica, lo que sugiere que se precisarían dosis más bajas de cada fármaco para obtener una analgesia eficaz

Sinergismo comprobado



Miranda HF. *Anesth Analg* 2001.

JUSTIFICACIÓN de la CDF DKP - Tramadol

PRECLÍNICA - RESUMEN

Estudios preclínicos muestran que la **combinación DKP/Tramadol**:

- Muestra una interacción sinérgica
- Produce un mayor efecto antinociceptivo que cada fármaco por separado a la misma dosis



Brinda la posibilidad de reducir las dosis eficaces

Posibilidad de disminuir los efectos secundarios



Cialdai C, Giuliani S, Valenti C, Tramontana M, Maggi CA. Comparison between oral and intraarticular antinociceptive effect of dexketoprofen and tramadol combination in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats.; Miranda HF, Puig MM, Romero MA, Prieto JC. Fundamental & Clinical Pharmacology. 2009. 23: 81-88.

FARMACODINÁMICA

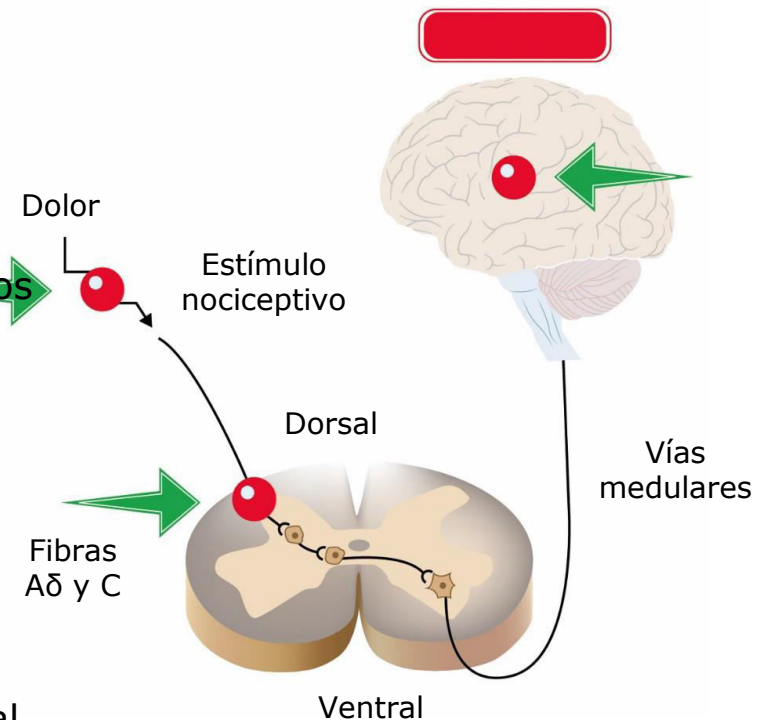
COMBINACIÓN DEXKETOPROFENO TROMETAMOL Y TRAMADOL

DXT alivia el dolor gracias a sus efectos periféricos y centrales:

- Disminución de la síntesis de las prostaglandinas y de los umbrales del dolor
- Disminución de la síntesis de mediadores inflamatorios en los leucocitos

Tramadol interactúa con receptores opioideos μ situados en:

- Tejidos periféricos
- Membranas pre y postsinápticas de neuronas del asta dorsal de la médula espinal
- En el tronco encefálico, el tálamo y la corteza cerebral

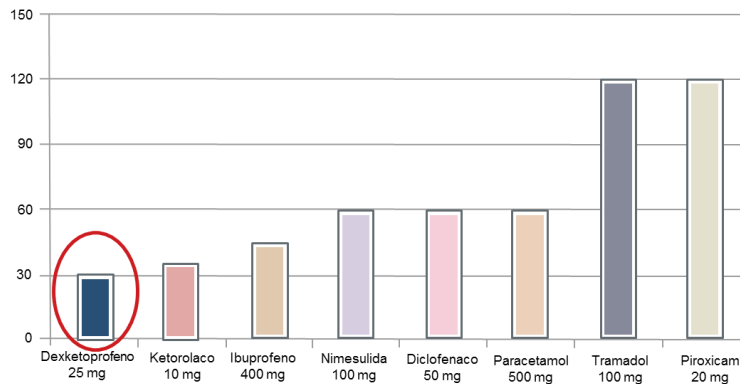


FARMACOCINÉTICA

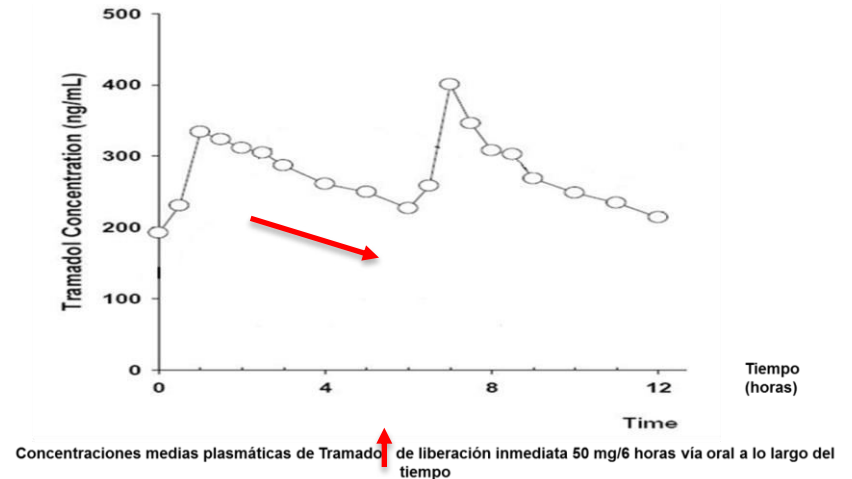
COMBINACIÓN DEXKETOPROFENO TROMETAMOL Y TRAMADOL

DKP: Rápido inicio de acción^{1,2}

Tiempo para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$. (minutos)



Tramadol: Duración de efecto sostenida³



¹McGurk M et al. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 46S-54S; ²Barbanoj MJ et al. *Clinical Pharmacokinet.* 2001; 40(4):245-262; ³Tramadol Hydrochloride extended release. PAR Pharmaceuticals, Inc. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=83072>

EFICACIA

COMBINACIÓN DEXKETOPROFENO TROMETAMOL Y TRAMADOL

	DEXKETOPROFENO	TRAMADOL
POSOLÓGIA	Dosis recomendada es generalmente de 25 mg cada 8 horas Dosis total diaria no debe sobrepasar los 75 mg	50-100 mg seguida de 50 ó 100 mg cada 6-8 horas Dosis diaria máxima 400 mg
EFICACIA	<ul style="list-style-type: none">•Rápido inicio de acción•Eficacia en diversos modelos de dolor agudo leve-moderado	<ul style="list-style-type: none">•Duración mantenida de efecto analgésico•Eficacia analgésica en diversos modelos de dolor moderado a intenso

¹Ficha técnica de Enantyum comprimidos.2016. ¹Ficha técnica de Adolonta cápsulas. 2011.

SEGURIDAD

COMBINACIÓN DEXKETOPROFENO TROMETAMOL Y TRAMADOL

	DEXKETOPROFENO	TRAMADOL
SEGURIDAD	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil de seguridad bien conocido por su larga experiencia de uso • Formulación como sal de trometamina: <ul style="list-style-type: none"> • Menor permanencia en el estómago • Menor exposición mucosa gástrica • Menor probabilidad lesión mucosa • Perfil tolerabilidad conocido con efectos adversos más frecuentes (1-10%): <ul style="list-style-type: none"> • Náuseas y vómitos • Dolor abdominal • Diarrea • Dispepsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil de seguridad bien conocido por su larga experiencia de uso • La mayoría de reacciones adversas son de tipo leve-moderado • Náuseas y mareo (>10%) • Menor riesgo de disfunción gastrointestinal <p>Normalmente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NO Depresión respiratoria • NO Dependencia • Baja tasa de adicción

¹Ficha técnica de Enantyum comprimidos.2016. ¹Ficha técnica de Adolonta cápsulas. 2011.

JUSTIFICACIÓN DE LA COMBINACIÓN DEXKETOPROFENO TROMETAMOL Y TRAMADOL

- Espectro de acción más amplio
- Mayor eficacia
- Analgesia central y periférica equilibrada
- Inicio rápido del efecto y duración prolongada
- Mejor cumplimiento terapéutico
- Mejor relación eficacia/seguridad
- Farmacocinética complementaria
- Sinergia analgésica e interacción antagonista en cuanto a la inhibición del tránsito gastrointestinal

¹ Raffa RB. *J Pain*. 2010;11:701-709.

² Moore RA et al. *Br. J. Anaesth* 2016;116:269-276.

DESARROLLO CLÍNICO DE DKP/TRAM

Fase I. Farmacocinética

Estudio de FC de DKP/TRAM
FC y seguridad
N = 30 pacientes sanos

Fase II. Estudio dosis

Moore, 2015;
eficacia y seguridad
N=606 pacientes con EVA ≥ 40 mm y ECV ≥ 2 en las 4 h siguientes a la extracción de un tercer molar¹

Fase III. Eficacia

Moore, 2016;
eficacia y seguridad N = 606 pacientes con EVA ≥ 40 mm el día siguiente a una histerectomía abdominal²

McQuay, 2016;
eficacia y seguridad
N = 641 pacientes con EVA ≥ 40 mm el día siguiente a una artroplastia total de cadera

Desarrollo clínico fases II y III incluyó a aproximadamente 1900 pacientes con dolor de intensidad moderada a intensa

¹ Moore RA et al. *J Headache and Pain*. 2015;16:60.

² Moore RA et al. *BMC Anesthesiol*. 2016;16:9.

³ McQuay HJ et al. *Br J Anaesthesiol* 2016;116:269-276.

FASE I

ESTUDIO DE INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA entre Dexketoprofeno/Tramadol

ESTUDIO DE ADMINISTRACIÓN DE DOSIS ÚNICAS POR VÍA ORAL PARA DETERMINAR LA INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA Y LA TOLERABILIDAD DEL DEXKETOPROFENO TROMETAMOL Y EL CLORHIDRATO DE TRAMADOL EN VOLUNTARIOS SANOS

CONCLUSIONES

Farmacocinética

No existe interacción farmacológica entre 100 mg de TRAM y 25 mg de DKP cuando se administran de forma concomitante por vía oral a voluntarios sanos.

Seguridad

Las dosis únicas de la combinación de 25 mg de DKP + 100 mg de TRAM administradas por vía oral fueron bien toleradas.

Su perfil de seguridad y tolerabilidad coincidió con el ya conocido para DKP y TRAM en monoterapia

Data on file Menarini. CSR OCT2014 Study DEX-TRA-PK EudraCT 2010-021836-33

ESTUDIO DE FASE II. EXTRACCIÓN 3º MOLAR

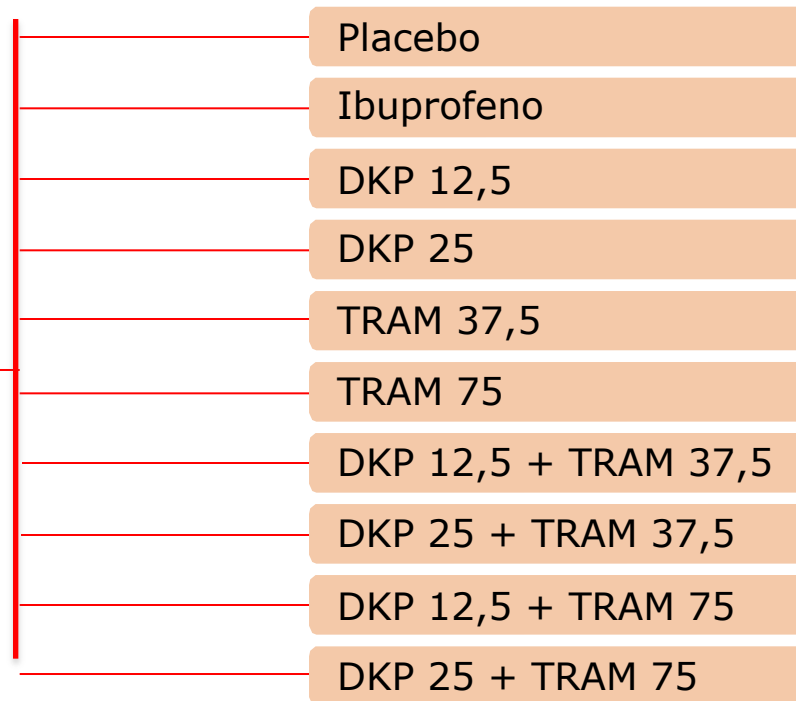
BÚSQUEDA DE DOSIS

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, controlado con placebo y de administración de dosis únicas

Extracción quirúrgica de un 3º molar impactado en el maxilar inferior

606 pacientes con EVA ≥ 40 mm y ECV ≥ 2 en las 4 h siguientes a la intervención quirúrgica

Tras la aleatorización, los pacientes fueron asignados a uno de los **diez grupos** de tratamiento del estudio. Se incluyó un control activo (400 mg de ibuprofeno) para demostrar la sensibilidad del modelo de dolor.



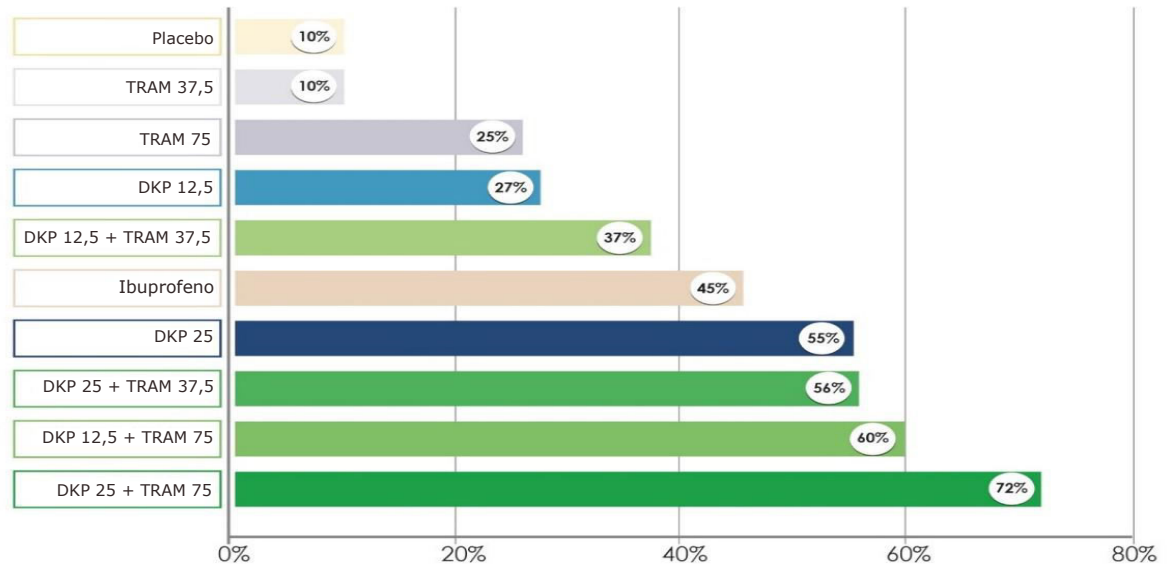
ESTUDIO DE FASE II. EXTRACCIÓN 3º MOLAR

BÚSQUEDA DE DOSIS. RESULTADOS

Durante las **6 h siguientes** a la administración de la dosis, el **porcentaje más alto de respondedores** se alcanzó en el **grupo de DKP/TRAM** (DKP 25/TRAM 75)

Variable principal de eficacia

Porcentaje de pacientes que respondieron, definido como el hecho de lograr al menos el 50% del alivio total del dolor (TOTPAR) máximo posible ($\geq 50\%$ del TOTPAR máx.) durante las 6 h siguientes a la administración de la dosis en el grupo de tratamiento correspondiente



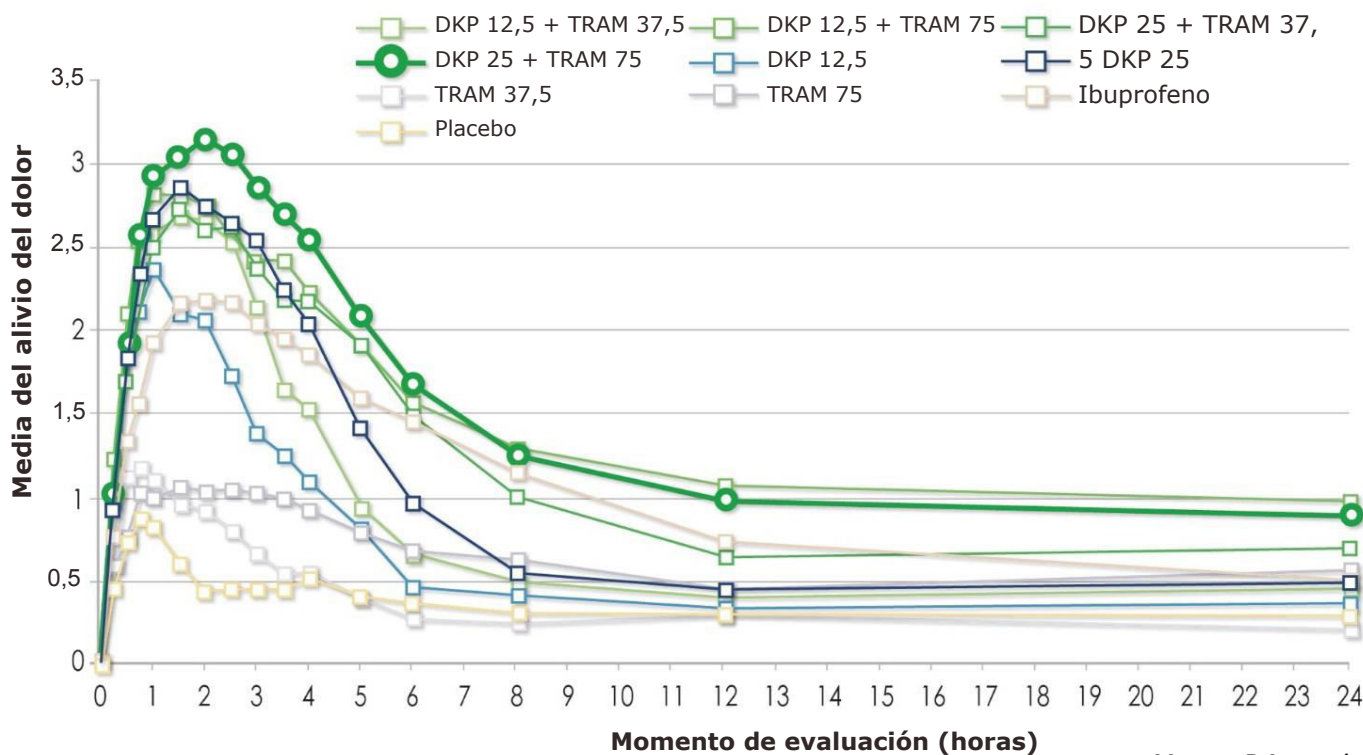
DKP, dexketoprofeno; TRAM, tramadol;
 $p < 0,0001$ para cada comparación,
 $p = 0,0009$ para DKP 12,5 + TRAM 37,5.

El porcentaje más alto de respondedores a 6h se alcanzó en el grupo de DKP 25/TRAM 75 (72% frente al 10% placebo con $p < 0,0001$).

ESTUDIO DE FASE II

BÚSQUEDA DE DOSIS. RESULTADOS

La adición de tramadol a dexketoprofeno produjo un mayor alivio máximo del dolor y un mayor alivio durante más tiempo



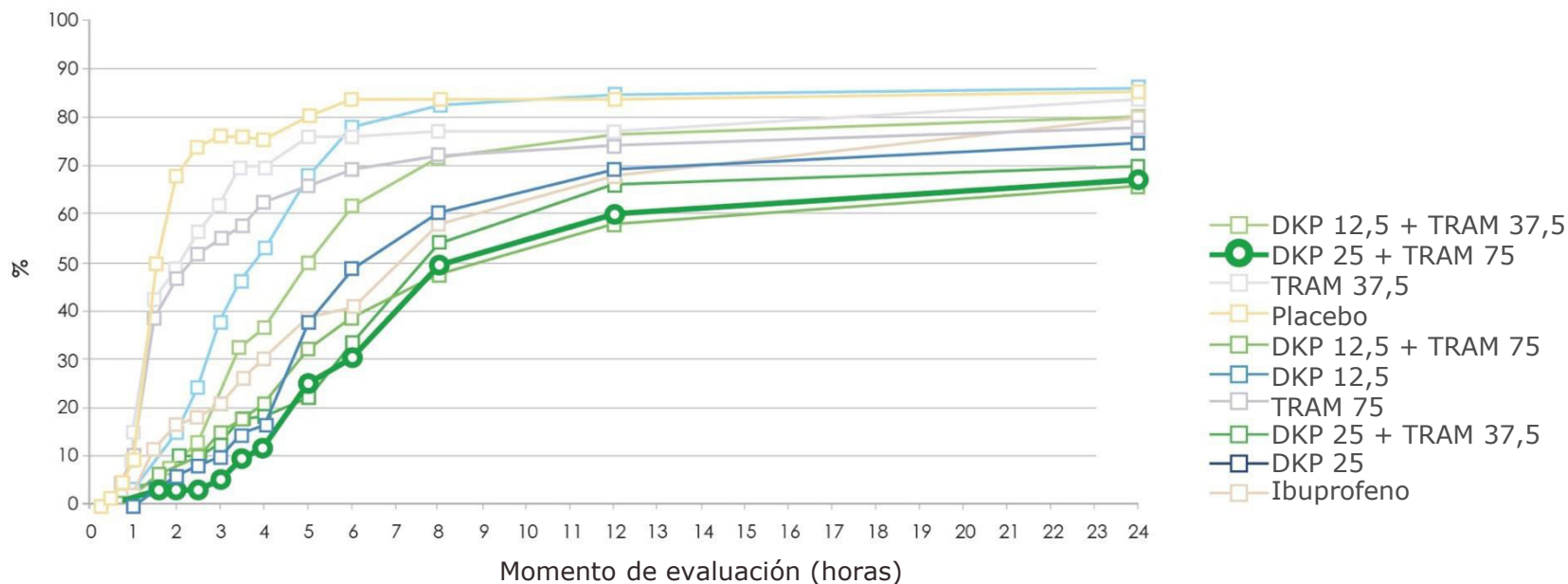
Evolución temporal de la media de las puntuaciones del alivio del dolor (PAR) (entre 0 h y 24 h). El PAR se midió mediante una ECV de 5 puntos (de 0 = ningún alivio a 4 = alivio total). ECV, escala de clasificación verbal.

DKP25/TRAM75 aumentó la media del PAR y la sostenibilidad del efecto

ESTUDIO DE FASE II

BÚSQUEDA DE DOSIS. RESULTADOS

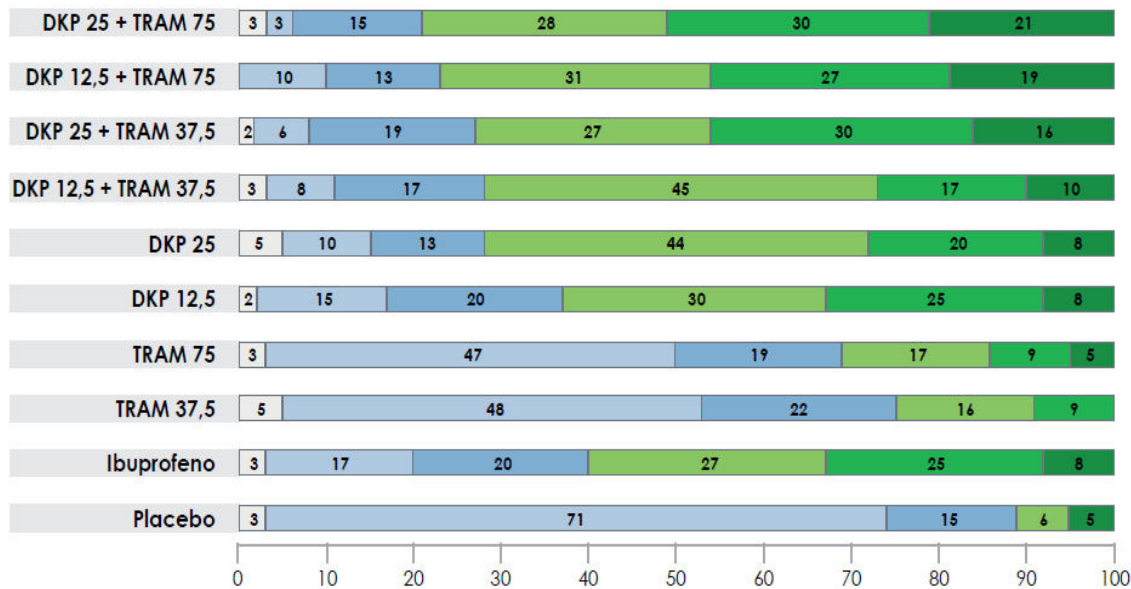
Los valores más altos del tiempo hasta el empleo de la medicación de rescate (RM) se observaron en el grupo de DKP/TRAM (DKP 25/TRAM 75) (8,5 h)



Frecuencia acumulada (según la estimación de Kaplan-Meier) del empleo de MR (entre 0 h y 24 h).
MR, medicación de rescate.

ESTUDIO DE FASE II. BÚSQUEDA DE DOSIS. EVALUACIÓN GLOBAL DEL PACIENTE

■ No disponible
 ■ Deficiente
 ■ Aceptable
 ■ Correcto
 ■ Muy bueno
 ■ Excelente



EGP de
«correcto» a
«excelente» fue
 del 79 % en
 DKP 25/TRAM 75
 frente al 11 % en
 el de placebo
P < 0,001

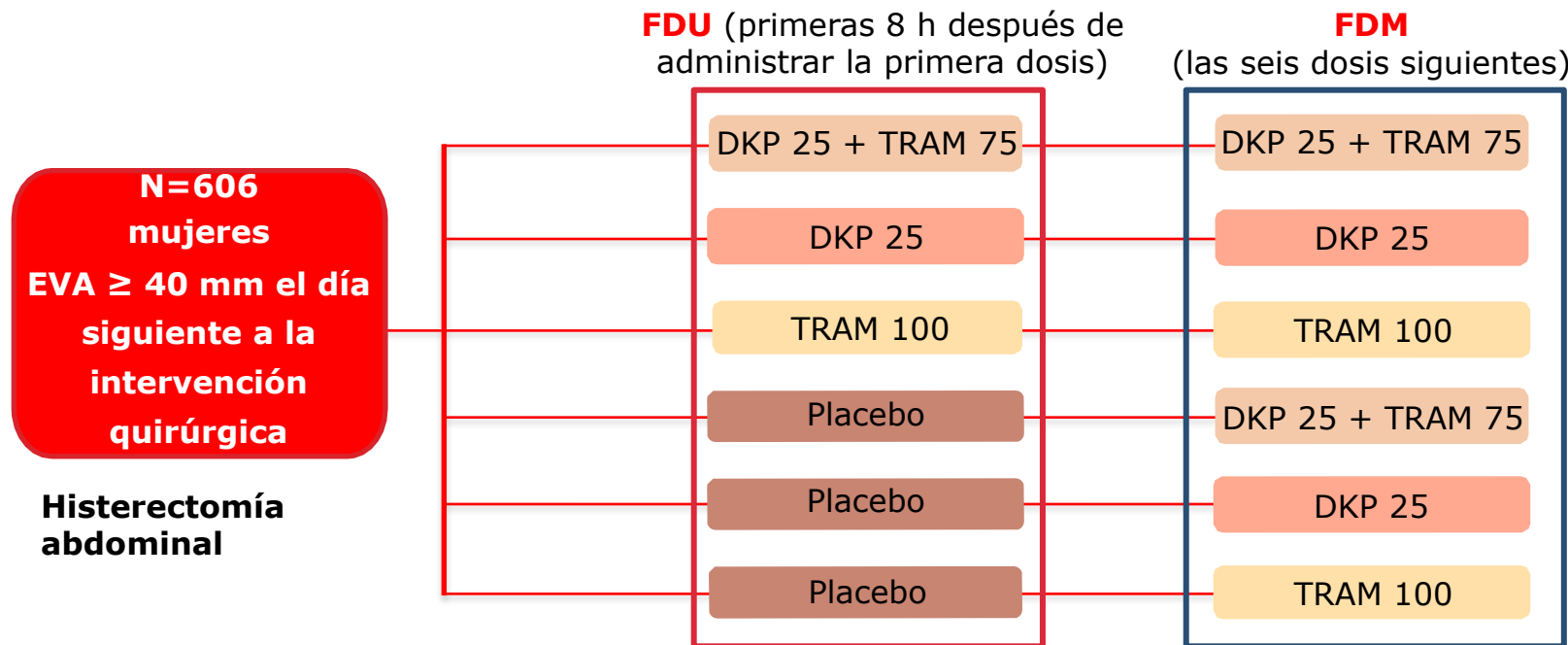
Las puntuaciones más altas de la evaluación global del paciente (EGP) se obtuvieron en el grupo de (DKP 25/TRAM 75)

¹Moore RA et al. *J Headache and Pain*. 2015; 16:60

ESTUDIO DE FASE III

HISTERECTOMÍA ABDOMINAL

Estudio aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, de grupo paralelos, con control activo y placebo y de administración de dosis únicas y múltiples. Duración 3 días



El día posterior a la intervención quirúrgica, las pacientes que experimentaron dolor de intensidad moderada a grave (**EVA ≥ 40**) fueron asignadas de manera aleatoria a uno de los tratamientos del estudio.

En conjunto, las pacientes debían recibir **7 dosis consecutivas** del fármaco del estudio durante un período de tres días.

FDU, fase de dosis únicas; FDM, fase de dosis múltiples.

Moore RA et al. BMC Anesthesiol 2016;16:9.

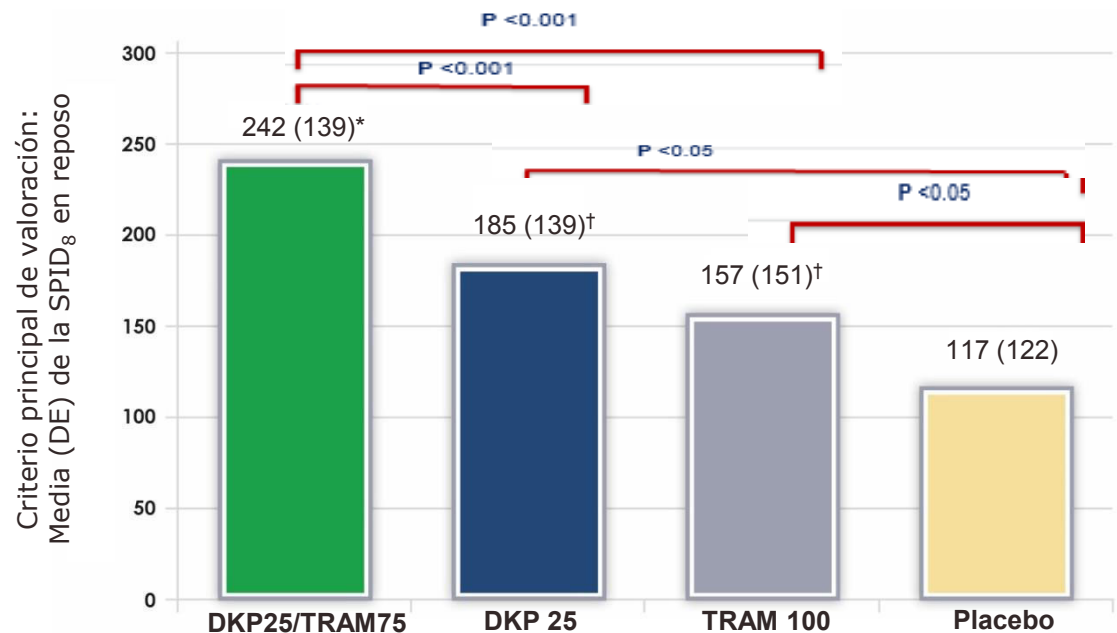
ENSAYO CLÍNICO EN FASE III **HISTERECTOMÍA ABDOMINAL. RESULTADOS**

Variable principal:

SPID₈, suma de las diferencias de la intensidad de dolor durante 8 horas

DKP/TRAM produce un efecto analgésico significativamente mayor que el de los componentes en monoterapia administrados a la misma dosis o a dosis más altas

FASE DE DOSIS SIMPLE



*estadísticamente significativa frente al DKP y el TRAM ($p < 0,001$); † frente al placebo ($p < 0,05$). Modificado según lo publicado en (1).

ESTUDIO DE FASE III **HISTERECTOMÍA ABDOMINAL. RESULTADOS**

Durante las primeras 8 h después de la administración de DKP/TRAM, las pacientes notificaron una ID significativamente más baja

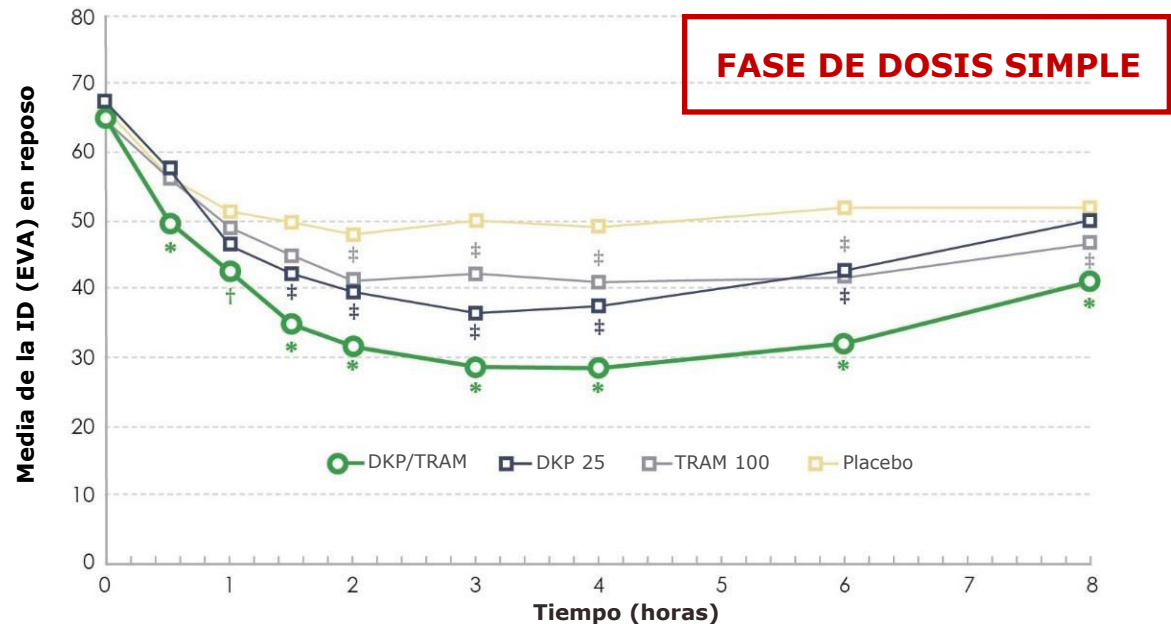
Variable secundaria:

Evolución temporal de la media de las puntuaciones (EVA) de la ID (Intensidad del dolor) en reposo

**estadísticamente significativa frente al DKP y el TRAM ($p < 0,05$);*

† frente al TRAM en monoterapia ($p < 0,05$);

‡ frente al placebo ($p < 0,05$).



Estudio de fase III

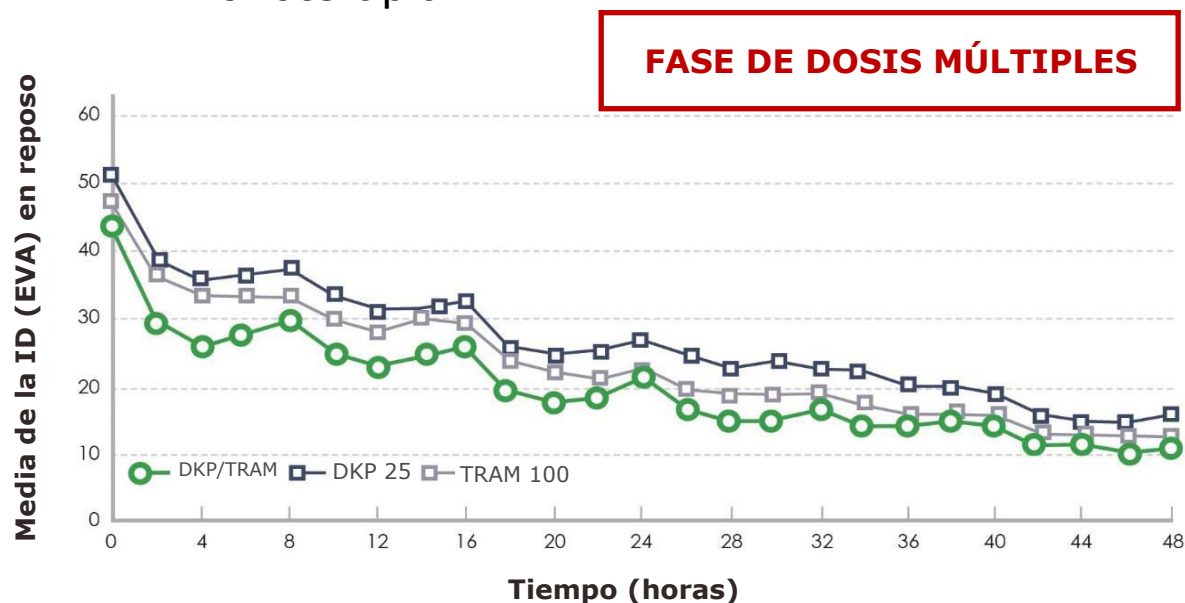
Histerectomía abdominal. RESULTADOS

Durante 48 h **en reposo**, las pacientes que recibieron DKP/TRAM notificaron una ID más baja que las que recibieron los componentes en monoterapia

Variable secundaria:

Evolución temporal de la media de las puntuaciones (EVA) de la ID (intensidad del dolor) en reposo

La significación estadística se alcanzó en la comparación frente al DKP ($p = 0,003$) durante 48 h en la fase de dosis múltiples.



Estudio de fase III

Histerectomía abdominal. RESULTADOS

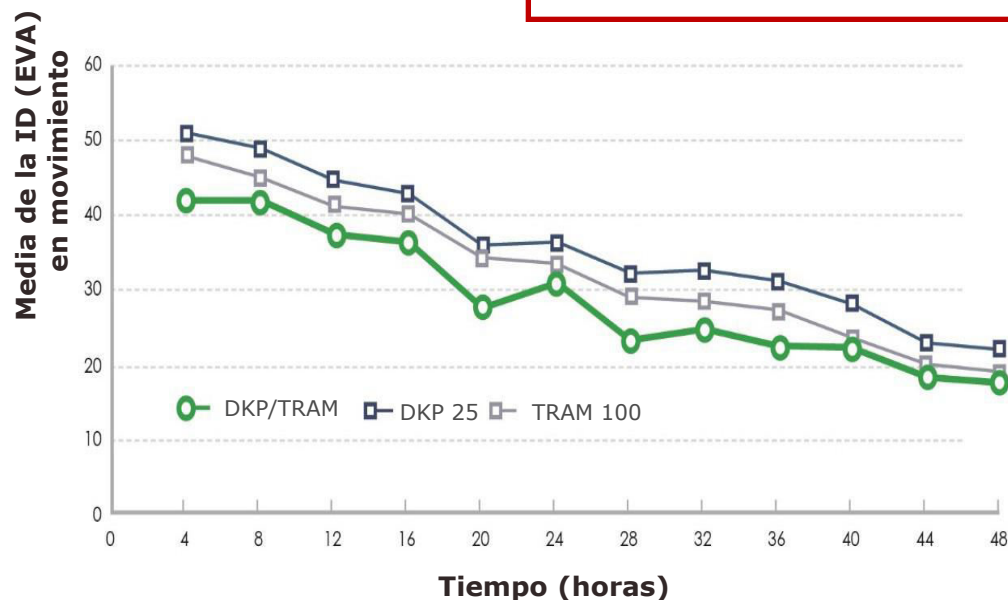
Durante 48 h **en movimiento**, las pacientes que recibieron DKP/TRAM notificaron una ID más baja que las que recibieron los componentes en monoterapia

FASE DE DOSIS MÚLTIPLES

Variable secundaria:

Evolución temporal de la media de las puntuaciones (EVA) de la ID (Intensidad de dolor) en movimiento

La significación estadística se alcanzó en la comparación frente al DKP ($p < 0,001$) durante 48 h en la fase de dosis múltiples.

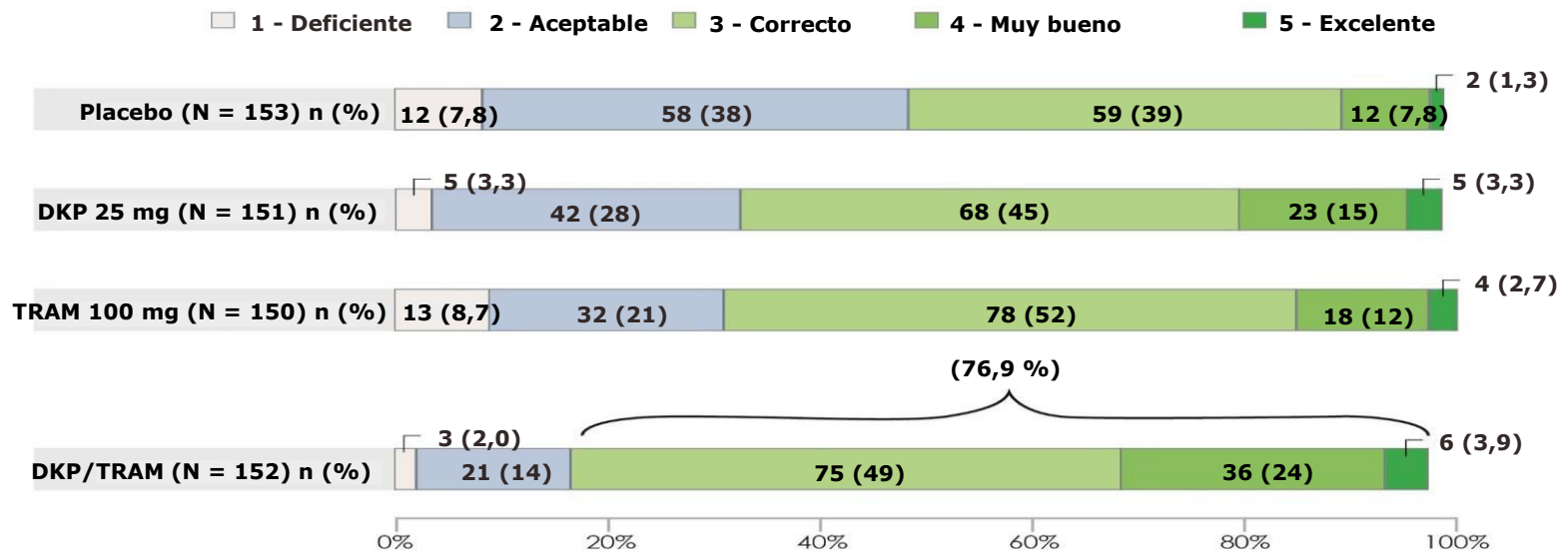


Moore RA et al. BMC Anesthesiol. 2016;16:9

Estudio de fase III

Histerectomía abdominal. RESULTADOS

El porcentaje de pacientes con una repuesta de «correcto a excelente» en la evaluación global del paciente (EGP) fue más alto con DKP/TRAM (76,9 %) que con los componentes en monoterapia



Evaluación global del paciente (EGP) al final del período de evaluación. La EGP se midió mediante una ECV de 5 puntos (de 1= deficiente a 5= excelente). ECV, escala de clasificación verbal.

$p = 0,003$ frente al DKP, $p < 0,001$ frente al TRAM

ESTUDIO DE FASE III ARTROPLASTIA DE CADERA

Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, de grupo paralelos, con control activo y placebo y de administración de dosis únicas y múltiples. **Duración 5 días**

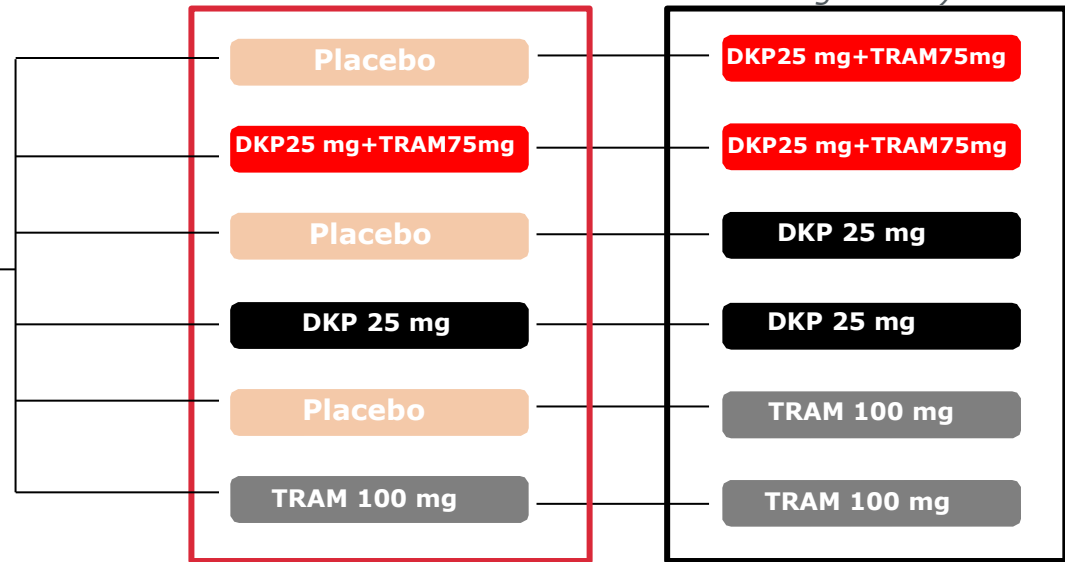
**FDU, fase de dosis únicas;
FDM, fase de dosis múltiples**

**641 pacientes
EVA \geq 40 mm el día
siguiente a la
intervención quirúrgica**

**Artroplastia total de
cadera unilateral**

*FDU (primeras 8 h después de
administrar la primera dosis)*

*FDM (las 12 dosis
siguientes)*



Una o dos horas después de finalizar la analgesia posoperatoria, los pacientes fueron aleatorizados a recibir el tratamiento asignado del estudio. En conjunto, los pacientes debían recibir **13 dosis consecutivas** del fármaco del estudio durante un período de cinco días.

ENSAYO CLÍNICO fase III

Artroplastia de Cadera. RESULTADOS

FASE DE DOSIS SIMPLE

Variable principal:

SPID8 , suma de las diferencias de la intensidad de dolor durante 8 horas

DKP/TRAM produce un efecto analgésico significativamente mayor que el de los componentes en monoterapia administrados a la misma dosis o a dosis más altas



*significativamente mejor que el DKP ($p = 0,019$) y \dagger que el TRAM ($p = 0,012$); #superior al placebo ($p < 0,05$). DKP 25, dexketoprofeno 25 mg; TRAM 100, tramadol 100 mg.

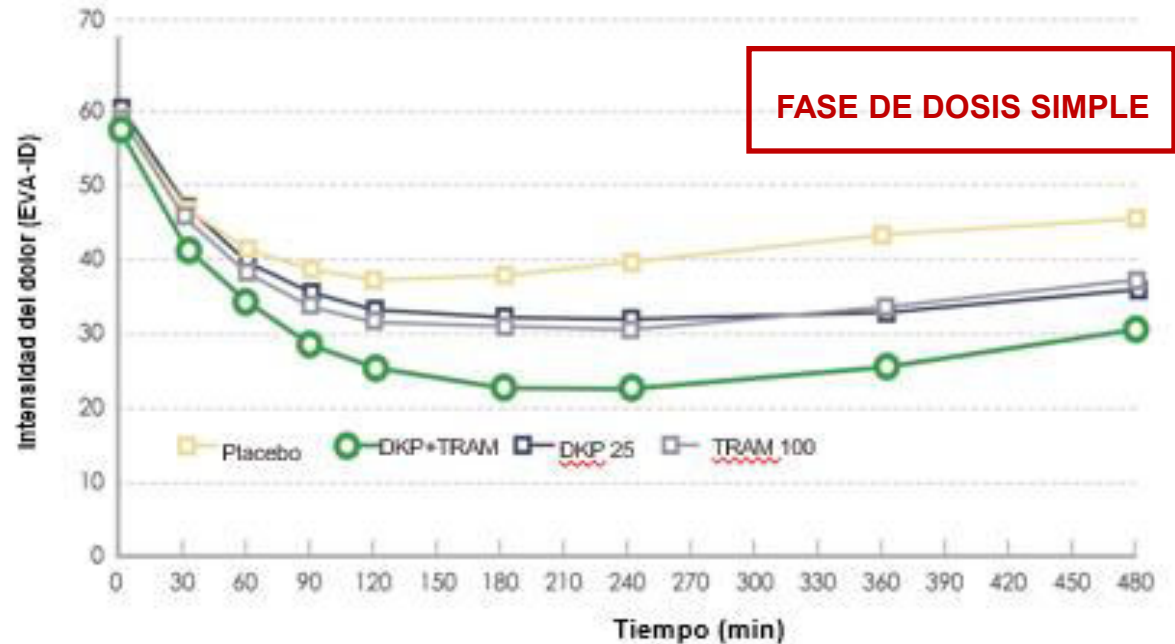
Estudio de fase III

Artroplastia de Cadera. Resultados

Variable Secundaria:

EVA-ID observada en reposo durante la fase de dosis únicas (primeras 8 h)

Evolución temporal de la media de las puntuaciones (EVA) de la ID en reposo



Durante 8 h **en reposo**, los pacientes que recibieron DKP/TRAM notificaron una ID más baja que los que recibieron los componentes en monoterapia

**estadísticamente significativo vs DKP y TRAM ($p < 0.05$)*

Estudio de fase III

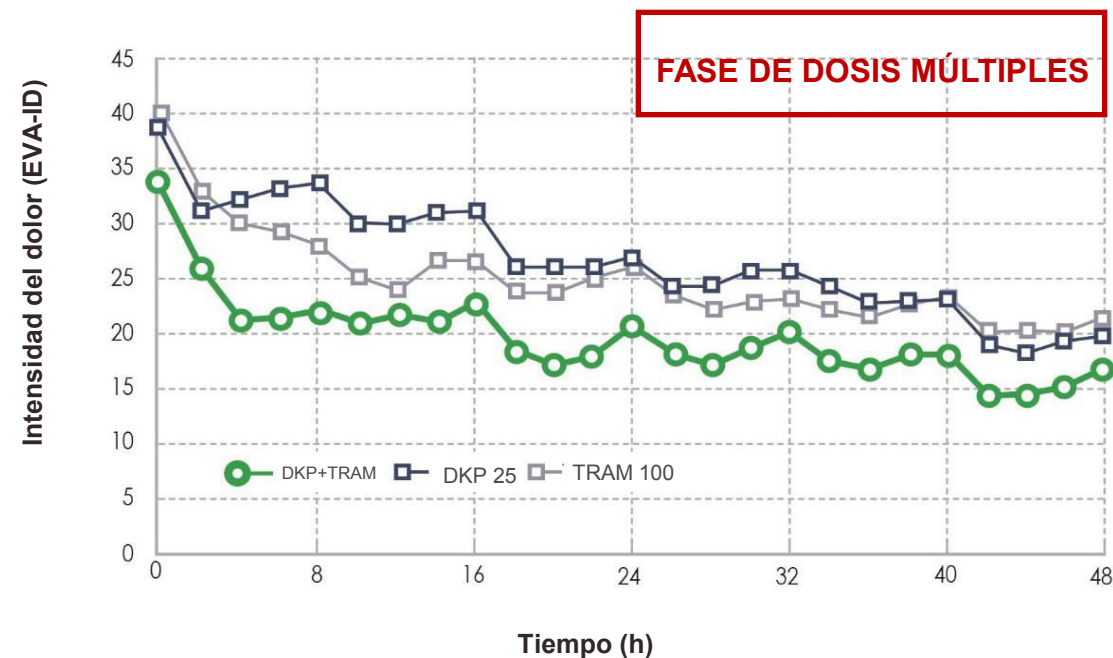
Artroplastia de Cadera. Resultados

Variable secundaria:

EVA-ID observada en reposo durante las primeras 48 h de la fase de dosis múltiples

Evolución temporal de la media de las puntuaciones (EVA) de la ID en reposo

Durante 48 horas **en reposo**, los pacientes que recibieron DKP+TRAM notificaron una ID más baja que los que recibieron ambos fármacos en monoterapia



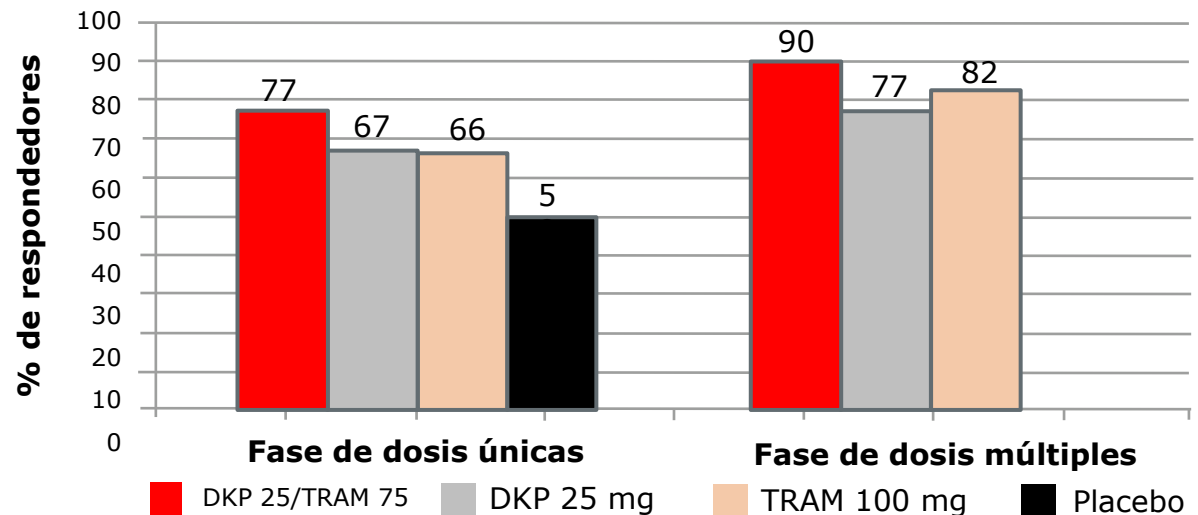
**estadísticamente significativo vs DKP ($p = 0.02$); vs TRAM ($p = 0.05$)*

McQuay HJ et al. Br J Anaesthesia 2016;116:269-276.

Estudio de fase III

Artroplastia de Cadera. Resultados

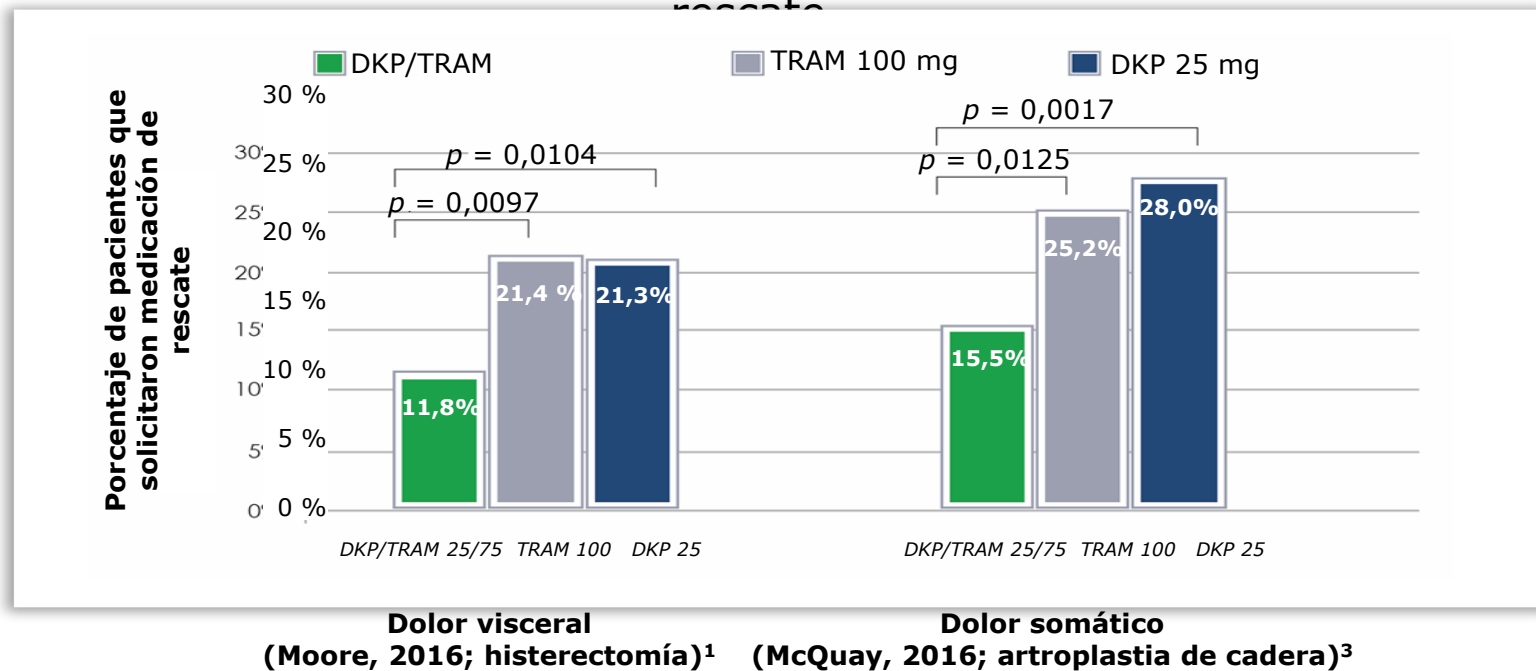
Variable secundaria:
Porcentaje de respondedores en la ID (lograr una media de la EVA-ID < 40 en reposo)



Durante la fase de dosis únicas y múltiples, el porcentaje de respondedores en la ID (media de la EVA-ID < 40) fue más alto en el grupo de DKP25/TRAM75

Moore, 2016; **histerectomía ABDOMINAL** McQuay, 2016; **artroplastia de cadera**

Los pacientes tratados con DKP/TRAM necesitaron menos* medicación de rescate



* en comparación con el dexketoprofeno 25 mg y el tramadol 100 mg

¹ Moore RA et al. BMC Anesthesiol 2016;16:9.

² McQuay HJ et al. Br J Anaesthesia 2016;116:269-276.

Seguridad clínica

ENSAYOS CLÍNICOS Fase II y Fase III

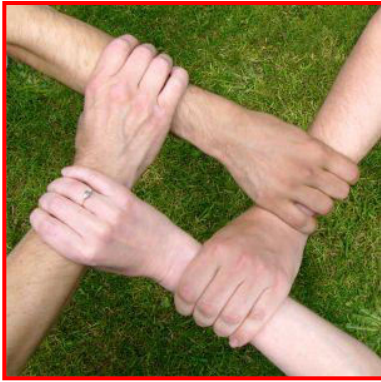
- En los ensayos clínicos de fase II y III, el perfil global de seguridad de la CDF de dexketoprofeno/tramadol (25 mg/75 mg) coincidió con el perfil ya confirmado de los fármacos administrados en monoterapia.
- En los estudios clínicos, las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia fueron náuseas, vómitos y mareo (en el 2,9%, 2,7% y 1,1% de los pacientes, respectivamente).
- No se observaron diferencias acentuadas entre los grupos de tratamiento en cuanto a los resultados de seguridad como la FC, la PA, la exploración física y el ECG de 12 derivaciones.
- La mayoría de los Acontecimientos Adversos fueron de intensidad leve a moderada.

¹ Moore RA et al. *J Headache Pain*. 2015;16:60.

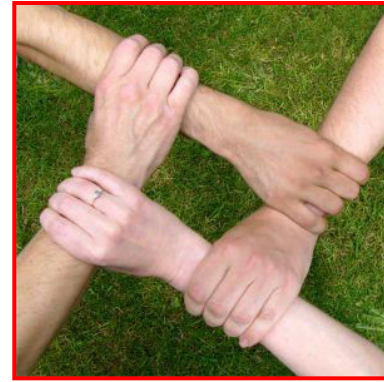
² Moore RA et al. *BMC Anesthesiol* 2016;16:9.

³ McQuay HJ et al. *Br J Anaesthesia* 2016;116:269-276.

COMBINACIONES ANALGÉSICAS



SÍ



CONCLUSIONES

INDICACIÓN

- Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos.

POSOLOGÍA

- Un comprimido (75 mg de tramadol y 25 mg de dexketoprofeno).
- Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de 8 h.. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar 3 comp/día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloreuro y 75 mg de dexketoprofeno).
- Enanplus está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días.

