GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD
FIRMA DIGITAL
Firmado digitalmente por VALENCIA MARIÑAS Hugo David FAU 20440374248 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 02.12.2024 10:03:29 -05:00

Moche, 02 de Diciembre del 2024

RESOLUCION DIRECTORAL N° 000575-2024-GRLL-GGR-GRS-IREN

VISTO:

El Informe Nº 000343-2024-GRLL-GGR-GRS-IREN-DIRCCANC, emitido por la Directora de la Dirección de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

CONSIDERANDO:

Que, con Ordenanza Regional Nº 021-2006-CR/RLL de fecha 07 de Diciembre del 2006, se crea el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Del Norte "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN NORTE, ante la clara necesidad pública de descentralizar los Servicios Médicos Oncológicos, a fin de detectar y tratar las enfermedades Neoplásicas y desarrollar acciones de Prevención y Promoción de la Salud;

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente a nivel regional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencias propias del Instituto;

Que, el numeral N° VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud señala; es responsabilidad del Estado promover las condiciones que garanticen una adecuada cobertura de prestaciones de salud a la población, en términos socialmente aceptables de seguridad, oportunidad y calidad;

Que, el Reglamento de organización y Funciones (ROF) del IREN aprobado con Ordenanza Regional N° 009-2018-GRLL/CR, establece en su artículo 25° precisando en otras como una de las funciones de la Dirección de Control del Cáncer ***m)*** *Asesorar en la formulación de normas, protocolos y guías técnicas, en coordinación con los Departamentos Clínicos y Quirúrgicos*;

Que, bajo ese contexto mediante Informe N° Nº 000343-2024-GRLL-GGR-GRS-IREN-DIRCCANC la Directora (e) de la Dirección de Control del Cáncer eleva a este despacho la opinión favorable del Responsable de Normatividad, respecto al DOCUMENTO TÉCNICO DE TRATAMIENTO MEDICO DEL DOLOR AGUDO NOCICEPTIVO EN PACIENTE ONCOLOGICO de la Unidad de Cuidados Paliativos y Terapia del Dolor del Departamento de Anestesiología y Centro Quirúrgico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional Nº 059-2024-GRLL/GOB, y con las visaciones correspondientes;

V°B°
Firmado digitalmente por DIAZ CABRERA Jorge Segundo FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 02.12.2024 10:02:16 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por HERRERA NIMAS Andy Paul FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.11.2024 11:49:51 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por AGUILAR VASQUEZ Valeria FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 28.11.2024 10:47:06 -05:00

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Gobierno Regional La Libertad, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgd.regionlalibertad.gob.pe:8181/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **TKMWKMW**

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO.- APROBAR el Documento Técnico: DOCUMENTO TÉCNICO DE TRATAMIENTO MEDICO DEL DOLOR AGUDO NOCICEPTIVO EN PACIENTE ONCOLOGICO de la Unidad de Cuidados Paliativos y Terapia del Dolor del Departamento de Anestesiología y Centro Quirúrgico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte; el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO.- **ENCARGAR** la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte**.**

ARTICULO TERCERO.- NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE, CÚMPLASE Y ARCHÍVESE

Documento firmado digitalmente por
HUGO DAVID VALENCIA MARIÑAS
IREN - DIRECCIÓN GENERAL DEL INSTITUTO REGIONAL
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - IREN - NORTE
GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Gobierno Regional La Libertad, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgd.regionlalibertad.gob.pe:8181/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **TKMWKMW**

INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
"DR. LUIS PINILLOS GANOZA" - IREN NORTE

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA Y CENTRO QUIRURGICO

UNIDAD DE TERAPIA DEL DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS

DOCUMENTO TECNICO DE TRATAMIENTO MEDICO DEL DOLOR AGUDO NOCICEPTIVO EN PACIENTE ONCOLOGICO

V°B°

Firmado digitalmente por AGUILAR VASQUEZ Valeria FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 12.11.2024 12:42:17 -05:00

TRUJILLO-PERU

2024

V°B°

Firmado digitalmente por DIAZ CABRERA Jorge Segundo FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 11.11.2024 10:56:32 -05:00

Director General
M.C. Hugo Valencia Mariñas

Director Ejecutivo de la Dirección De Control del Cáncer
M.C. Valeria Aguilar Vásquez

Director Ejecutivo de Cirugía Especializada.
M.C. Silva Capuñay Juan Eloy

Jefe del Departamento de Anestesiología y Centro Quirúrgico
M. C. Jorge Díaz Cabrera

Responsable de la Unidad de Cuidados Paliativos y Terapia del Dolor
M.C. Rafael Poma Gil

Elaborado por:

- Departamento de Anestesiología y Centro Quirúrgico
  Unidad de Cuidados Paliativos y Terapia del dolor
  - M.C. Zevallos Meléndez Zandra Milena

Revisado y validado por:

- Unidad Funcional de Normatividad
  - M.C. Eduardo Torres Armas
  - Lic. Enf. Cinthia Yglesias Peláez

INDICE

I. INTRODUCCION 4

II. FINALIDAD 6

III. OBJETIVOS 6

IV. AMBITO DE APLICACIÓN 6

V. BASE LEGAL 6

VI. CONTENIDO 6

6.1 CONSIDERACIONES GENERALES

6.2 CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.2.1 DEFINICION

6.2.2 ETIOLOGIA

6.2.3 FISIOPATOLOGIA

6.2.4 EPIDEMIOLOGIA

6.2.5 SOBRE EL PROCESO DIAGNOSTICO

6.2.6 SOBRE EL PROCESO DE TRATAMIENTO

6.2.7 FLUJOGRAMA DE USO DE DESKETOPROFENO/TRAMADOL EN PACIENTES CON DOLOR AGUDO NOCICEPTIVO

VII. RESPONSABILIDADES 16

VIII. ANEXOS 16

ANEXO N º 1 INFORMACION DE DESKETOPROFENO /TRAMADOL **.....16**

ANEXO N º 2 ESCALAS DE EVALUACION DEL DOLOR **.....29**

ANEXO N º 3 ESCALERA ANALGESICA DE LA OMS EN COMBINACION CON OTRAS TECNICAS DE TRATAMIENTO DE DOLOR **.....30**

ANEXO N º 4 LISTA DE VERIFICACION DE CUMPLIMIENTO DEL DOCUMENTO TECNICO DE TRATAMIENTO MEDICO DEL DOLOR AGUDO NOCICEPTIVO EN PACIENTE ONCOLOGICO **.....31**

IX. BIBLIOGRAFÍA 32

I. INTRODUCCION

El dolor en el paciente oncológico representa una de las mayores amenazas en la evolución de esta patología, ya que es el síntoma más temido e incapacitante que afecta su bienestar biopsicosocial. Es uno de los más frecuentes en personas con cáncer y difiere en sus características con el dolor que experimentan personas sin cáncer. Se calcula que el dolor es el síntoma principal en el 40% de los pacientes oncológicos en tratamiento y el 75% en enfermedad avanzada.

La Asociación International para el Estudio del dolor (IASP) lo define como «una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial, influenciada en diferentes grados por factores biológicos, psicológicos y sociales, aprendida a través de las experiencias de vida.

El dolor oncológico puede tener distintos orígenes, por lo que su aparición no necesariamente es un signo de progresión de la enfermedad. En algunos casos puede estar asociado a la enfermedad: por aumento del catabolismo, pérdida muscular o encamamiento, así como también por la presión que ejerce el crecimiento del tumor sobre tejidos como los huesos, los nervios u otros órganos del cuerpo. No obstante, el dolor puede estar causado por el propio tratamiento de la enfermedad, ya sea por una cirugía, radioterapia o el propio tratamiento quimioterápico pueden producir dolor como un efecto secundario. Además, en muchas ocasiones también existe un dolor previo a la enfermedad, como la artrosis, cefaleas, lumbalgia, entre otras por lo que es necesario conocer esta información para su mejor abordaje.

Existen diferentes clasificaciones del dolor en función de: su localización según región anatómica afectada; cronología pudiendo ser agudo, crónico, episódico; de curso continuo, basal y el dolor irruptivo, presente en 40 % de pacientes con cáncer. Este dolor es una exacerbación aguda transitoria, con o sin desencadenante, de 15-30 minutos de duración, número variable de crisis diarias, con dolor de base controlado y se subclasifica a la vez en ***dolor incidental*** que es el más frecuente (53 % de los casos) y de causa conocida; por ejemplo, el dolor debido a la deambulación de un paciente afecto de metástasis óseas y el ***dolor espontáneo*** que tiene las mismas características que el anterior, pero no se conoce la causa que lo produce. Es el segundo más frecuente (32 %).

Otra de las clasificaciones importantes según el tipo de dolor*: Nociceptivo*: el cual a su vez puede ser somático cuyo origen está en estructuras somáticas superficiales o profundas. Localizado y producido por estímulos mecánicos, térmicos o químicos.

Visceral: Originado en receptores de vísceras. Vago e impreciso, se manifiesta a distancia de la lesión.

Neuropático: lesión directa de estructuras nerviosas. Descrito como sensación desagradable, quemante, punzante. Recientemente se ha comenzado a hablar de dolor *nociplàstico*, termino semántico sugerido por la comunidad internacional de investigadores del dolor, quienes lo definen como aquel dolor que surge de la nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o potencial que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause dolor. Este término está diseñado para contrastar con el dolor neuropático. Se usa para describir el dolor que ocurre en un sistema nervioso somatosensorial que funciona normal, para diferenciar el mal funcionamiento o anormal que se observa en el dolor neuropático.

La evaluación del dolor incluye anamnesis, una exploración física completa y las escalas de evaluación multidimensionales y unidimensionales, siendo las más usada la escala visual analógica (EVA), la cual nos permite cuantificar la intensidad del dolor, ya que es la severidad del dolor y no el pronóstico lo que debe indicar el grado de analgesia a alcanzar en cada etapa de la enfermedad.

El tratamiento del dolor oncológico y sus causas debe ser continuamente evaluado en cada visita, abarcando aspectos físicos psicológicos y sociales para ser abordado de manera inmediata, tratando la causa subyacente y valorando las diferentes alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas; ya que el dolor oncológico inadecuadamente tratado constituye un problema de salud pública, por lo que es primordial una adecuada evaluación para asegurar de manera oportuna un manejo efectivo desde el diagnóstico, seguimiento a intervalos regulares y cuando se inicie un nuevo tratamiento[6]. En 1986 la OMS publica una estrategia terapéutica para el control del dolor oncológico, denominado Cancer Pain Relief, conocido como escalera analgésica de la OMS, la que ha tenido modificaciones, aunque su estructura básica no ha variado, se reconoce que la difusión ha mejorado de forma sustancial el tratamiento del dolor.

Con base en la Escala Verbal Análoga, el dolor se cataloga como: leve de uno a tres, moderado cuatro a seis, e intenso cando es mayor de siete. Los fármacos útiles en el tratamiento del dolor se clasifican en tres grupos: analgésicos no opioides, analgésicos opioides y adyuvantes.

En caso de los pacientes con dolor leve (puntaje de 1 a 3) que no hayan sido tratados con opioides previamente, se recomienda tratar con acetaminofén o AINEs que han demostrado ser efectivos para el control del dolor en este tipo de pacientes. En el caso que se ofrezca tratamiento con AINEs, se debe definir un tiempo limitado de uso e iniciar protección gástrica con inhibidores de la bomba de protones, anti-H2 o análogos de prostaglandinas. Si no hay respuesta a los analgésicos no opioides, se recomienda tratar como pacientes con dolor moderado a severo. El tipo de analgésico no opioide debe ser elegido de manera personalizada teniendo en cuenta comorbilidades, efectividad y tolerabilidad individual. Algunas guías sugieren el uso de opioides débiles como el tramadol, la codeína y la hidrocodona en combinación con analgésicos no opioides del tipo AINES. Actualmente la base para el tratamiento del dolor nociceptivo leve moderado es la combinación de AINE y opioides, ya que actúan por diferentes vías y tienen diferentes mecanismos de acción, lo que permitiendo sinergizar su actividad analgésica y reducir la dosis de opioides para conseguir un mismo efecto analgésico. A esta forma de proceder se le denomina analgesia balanceada o multimodal. Debido a la naturaleza multifactorial del dolor, es poco probable que un mecanismo analgésico monomodal permita tratar adecuadamente todo tipo de dolor. Parece más probable que una variedad de mecanismos de acción permita lograr un mayor alivio del dolor con una menor tasa de efectos adversos.

Una de las alternativas farmacológicas para el dolor agudo que se podría usar en nuestra población de pacientes oncológicos, ya sea en dolor causado por el mismo cáncer o en dolor postoperatorio es la combinación tramadol de 75 mg con desketoprofeno 25 mg ya que entre los beneficios de esta combinación está el limitar el estreñimiento contrarrestar la inhibición del tránsito gastrointestinal inducido por tramadol.

A medida que la población envejece y acumula más factores de riesgo para padecer dolor agudo y crónico de múltiples causas, estas opciones farmacológicas de tratamiento a diferencia de las alternativas que tienen un único mecanismo de acción, y no se pueden prescribir en dosis ilimitadas debido al techo terapéutico y/o problemas de seguridad, nos brinda una mejor oportunidad para conseguir una analgesia correcta.

II. FINALIDAD

- Disminuir el dolor agudo oncológico a un EVA menor e igual a 3, en los pacientes oncológicos del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas-IREN Norte.

III. OBJETIVOS

- Asegurar la disponibilidad de medicamento y acceso a los pacientes usuarios del Seguro Integral de Salud.
- Incluir en el arsenal farmacológico del tratamiento de dolor oncológico agudo al desketoprofeno/tramadol en el petitorio nacional de medicamentos esenciales.

IV. AMBITO DE APLICACIÓN

El presente documento técnico es de aplicación del personal Médico de la Unidad de Terapia del Dolor y Cuidados Paliativos del Departamento Anestesiología y Centro Quirúrgico del Instituto Regional de enfermedades Neoplásicas – IREN Norte.

V. BASE LEGAL

- Ley N º 26842, Ley General de Salud.
- Resolución Ministerial N º 826-2021/MINSA; que aprueba las Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud.
- Ordenanza Regional N º 021-2006-CR/RLLL, que crea el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Luis Pinillos Ganoza” – IREN NORTE.
- Ordenanza Regional N º 009-2018-GRLL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Luis Pinillos Ganoza” – IREN Norte.
- Resolución Directoral N°333-2022-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG, que aprueba la Directiva Administrativa: “Pautas para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Dr. Luis Pinillos Ganoza” – IREN Norte”.

VI. CONTENIDO

6.1. CONSIDERACIONES GENERALES

6.1.1. La decisión del tratamiento médico está basada en el juicio clínico del médico tratante, este documento técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico.

6.1.2. La elección del tratamiento médico se realizará valorando la condición clínica del paciente.

6.1.3. Los medicamentos indicados en el presente documento técnico deberán tener aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA

6.1.4 Con respecto a las directrices del tratamiento:

- El documento técnico: tratamiento médico de exacerbación del dolor nociceptivo oncológico leve moderado en paciente oncológico considera drogas que cuentan con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.

- La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del IREN.
- La prescripción de drogas no consideradas en el petitorio Nacional Único de medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según RM N º 220-2024/MINSA.

6. 2. CONSIDERACIONES ESPECIFICAS

6.2.1. DEFINICION DE DOLOR AGUDO NOCICEPTIVO EN EL PACIENTE CON CANCER

Es un síntoma complejo, que cambia a lo largo del tiempo y que es el resultado final de varios mecanismos de dolor. Abarca mecanismos inflamatorios, neuropáticos, isquémicos y compresivos en diversos lugares.

El dolor oncológico, a su vez, puede ser agudo o crónico. Además de la propia enfermedad, existen otros factores que pueden influir en la percepción del dolor oncológico como: El componente emocional, incluida la ansiedad y la depresión, El componente cognitivo, que implica la confianza del paciente en su habilidad para manejar el dolor, la catastrofización o la desesperanza y el componente social, que incluye el soporte que el paciente recibe por parte de su entorno.

La principal causa de dolor es el propio tumor o sus metástasis que, al formarse y crecer, pueden comprimir nervios, huesos y otros tejidos adyacentes. De este modo, el dolor oncológico participa de los tres tipos comunes de dolor: dolor nociceptivo somático, dolor visceral y dolor neuropático. Por otra parte, los propios tratamientos oncológicos y sus efectos secundarios también pueden causar dolor. Con frecuencia el dolor oncológico es una combinación de todos los tipos de dolor.

6.2.2 ETIOLOGIA

El Dolor nociceptivo proviene de la excitación anormal de los nociceptores somáticos o viscerales. Este tipo de dolor es el más frecuente y se relaciona bien con la extensión del daño al tejido y su localización. El dolor nociceptivo se divide en somático y visceral: Dolor nociceptivo somático: se origina en estructuras somáticas superficiales o profundas: piel, mucosas, tejido subcutáneo, conjuntivo, músculos, huesos, articulaciones, vasos, pleura y peritoneo. Se localiza con precisión, es de curso constante y se irradia siguiendo los trayectos nerviosos. Entre los dolores somáticos el más frecuente es el dolor óseo, que constituye el dolor más frecuente en el enfermo oncológico.

6.2.3 FISIOPATOLOGIA

El mecanismo del dolor nociceptivo somático está implicado en la mayoría de los dolores agudos y es el responsable del dolor crónico en la mayoría de las enfermedades reumatológicas y en los cánceres. En este caso, el dolor mantiene su función fisiológica de alarma. El dolor somático. Se origina en piel, huesos, músculos, articulaciones, serosas parietales, meninges y tejido conjuntivo. Es un dolor bien localizado con precisión sobre la zona lesionada y que aumenta con la movilización, activa o pasiva, de la zona. Se acompaña de contractura muscular y también de un cierto componente vegetativo. Puede afectar al psiquismo desarrollando conductas de ansiedad.

En líneas generales, este dolor se puede expresar con un ritmo mecánico (aumenta con la actividad física) o inflamatorio (tiene expresión nocturna).

La nocicepción es la integración de una serie de cambios bioquímicos y neurales que ocurren en respuesta a estímulos dañinos, internos y/o externos.

El estímulo generado por daño tisular (térmico, mecánico o químico), activa a las terminales nerviosas libres o nociceptores. A este nivel se desencadena una cascada de múltiples mediadores de la respuesta inflamatoria como son derivados del ácido araquidónico, prostaglandinas, histamina, serotonina, iones de potasio e hidrógeno, sustancia P.

Las neuronas de primer orden (aferentes periféricas), tienen su cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal y emite proyecciones axonales dentro del asta dorsal y otras áreas de la médula espinal, a través de la activación de fibras nerviosas. Estas fibras son de dos tipos: fibras C, amielínicas de transmisión lenta (dolor sordo, difuso, abundantes en vísceras) y fibras A-mielinizadas de transmisión rápida (dolor agudo, punzante, bien localizado, presente en piel, músculo y articulaciones).

La transmisión medular de los mensajes nociceptivos se halla bajo el efecto de equilibrio entre influencias excitadoras e inhibitorias. Al romperse este equilibrio se presenta el dolor. La modulación en la asta dorsal de la médula espinal resulta de la acción de sustancias neurotransmisoras o por reflejos raquídeos. Los aminoácidos excitatorios que se utilizan son el L-glutamato y aspartato.

Además de varios neuropéptidos como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), colecistocinina (CCK), péptido liberador de gastrina, angiotensina II, el péptido ligado al gen de la calcitonina (CGRP) y la sustancia P. Las sustancias inhibitorias involucradas en la regulación de los impulsos aferentes a este nivel incluyen las encefalinas, endorfinas beta, somatostatina y noradrenalina. El cuerpo celular de la neurona de segundo orden, ubicado en el asta dorsal, emite proyecciones axonales que cruzan el hemisferio contralateral de la médula espinal hasta hacer sinapsis con el tálamo y llegar a la neurona de tercer orden hasta la corteza sensorial.

6.2.4 EPIDEMIOLOGIA

El dolor de causa oncológica posee una elevada prevalencia asociada principalmente a la progresión de la enfermedad. El incremento de la incidencia y prevalencia lleva consigo un aumento de la presión en las consultas en atención primaria y en las unidades de dolor, así como en el resto de los servicios implicados en el proceso. En un elevado porcentaje de los casos, los pacientes presentan dolor neuropático o mixto, lo que aumenta la dificultad de su abordaje, así como su limitación funcional de los pacientes.

De manera general, existen dos factores que influyen de manera clara en el aumento de la incidencia y prevalencia del dolor oncológico, que son el envejecimiento de la población asociado a la mayor supervivencia de estos pacientes y la mejora en los métodos de diagnóstico y las alternativas terapéuticas. El dolor del paciente con cáncer tras la remisión de su enfermedad oncológica suele ser en muchos casos infravalorado e infratratado al ser considerado como “normal”

En España, existe un importante incremento de la presencia de tumores malignos y la previsión para los próximos años se estima en que esta tendencia seguirá en aumento.

La incidencia de pacientes oncológicos está creciendo. En Estados Unidos, En particular, el cáncer colorrectal ha mostrado un aumento del 1,9% por año en

personas menores de 50 años. Este fenómeno ha llevado a los expertos a reevaluar las estrategias de detección y prevención, dado que este tipo de cáncer solía ser raro en personas jóvenes. Otro caso notable es el cáncer de cuello uterino, cuya incidencia ha aumentado un 2,5% anual entre mujeres de 30 a 34 años. Estos datos subrayan la importancia de continuar invirtiendo en la investigación para encontrar soluciones preventivas eficaces. Además, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, se espera que la incidencia de cáncer aumente en aproximadamente un 75 % durante las dos próximas décadas. Es por esto que toda la demanda asistencial relacionada con los procesos oncológicos se incrementará en la misma medida. Debido a la elevada prevalencia de dolor en estos pacientes, es imposible tratar a un paciente con cáncer sin tratar el dolor. El dolor relacionado con el cáncer se describe como un aspecto angustiante e incluso intolerable de la enfermedad en más del 33 % de los pacientes oncológicos

El cáncer constituye un problema de salud pública a nivel mundial, en la región de las Américas y en nuestro país, por su alta mortalidad como por la discapacidad que produce. El cáncer es una de las causas principales de muerte en el mundo. En 2022, hubo 20 millones de casos nuevos y 9,7 millones de muertes por cáncer en el mundo.

Se anticipa que en 2040 el número de casos nuevos de cáncer por año aumentará a 29,9 millones y el número de muertes relacionadas con el cáncer aumentará a 15,3 millones.

En general, las tasas más altas de cáncer se encuentran en los países con poblaciones que tienen el nivel más alto de esperanza de vida, de educación y de estándar de vida. Pero para algunos tipos de cáncer, como el cáncer de cuello uterino, se observa lo contrario. La tasa de incidencia más alta para este cáncer se encuentra en países cuya población tiene niveles bajos de estas mediciones.

Los datos epidemiológicos relativos a la incidencia de dolor oncológico son escasos. Una publicación reciente estima una incidencia de aparición de dolor crónico durante un período de seguimiento de seis meses de entre el 13 y el 28 %, dependiendo de la ubicación del tumor primario.

En este mismo estudio se encontraron características neuropáticas en el 19,9 % de los pacientes con dolor crónico. Otras series estiman que en entre el 40 y el 60 % de los casos el dolor presenta características neuropáticas, ya sea por compresión o invasión tumoral de estructuras del sistema nervioso central o del periférico, o por lesiones secundarias al tratamiento quirúrgico, radioterápico o quimioterápico. Diversos estudios estiman que la presencia de clínica neuropática tiene un mayor impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes en comparación con aquellos que presentan sólo dolor nociceptivo, incluso aunque se disminuya la intensidad de este.

La prevalencia del dolor entre los pacientes con cáncer varía ampliamente y está influenciada por numerosos factores. Entre otros, destacan la población estudiada, el tipo específico de cáncer y su extensión, y el entorno del tratamiento establecido[14].

La prevalencia del dolor oncológico en pacientes que se encuentran bajo tratamiento activo del cáncer se estima alrededor del 30 %, oscilando entre el 24 y el 60 % en algunas series. En pacientes con casos más avanzados, la prevalencia de dolor es del 64 %, incrementándose estos datos en algunas publicaciones, hasta el 86 %.

Entre aquellos que recibieron tratamiento contra el cáncer se estima una prevalencia del 59 %. El número de casos más bajo se encontró en los enfermos oncológicos de etiología hematológica, estimándose dolor en un 25% de ellos. Según la localización del tumor, existen divergencias en cuanto a la prevalencia de dolor: en algunos estudios, los tumores de cabeza y cuello alcanzan una prevalencia mayor (70 %), mientras que un estudio multicéntrico observacional reciente llevado a cabo en España destaca con mayor prevalencia el cáncer de páncreas y colorrectal.

En cuanto a las características del dolor, un 48 % de los pacientes oncológicos presenta dolor irruptor. Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer sufre dolor neuropático, aumentando a un 45 % en los casos terminales. El 40% de los casos refiere dolor de tipo mixto, con la presencia de componentes nociceptivos y neuropáticos.

Actualmente la prevalencia del dolor oncológico en pacientes que se encuentran en tratamiento activo del cáncer ronda entre el 24-60%. En pacientes con casos más avanzados, la prevalencia se sitúa entre el 62-86%.

Hasta un 31% de los pacientes con dolor oncológico, no reciben el tratamiento adecuado. Aquellos pacientes que completan su tratamiento curativo, el dolor persiste en un 33% de los casos. Y la mitad de los pacientes con dolor oncológico refieren que no se prioriza la calidad de vida en sus planes de tratamiento.

De los pacientes con dolor, más de un tercio calificó su dolor como moderado o severo. En la población de pacientes con enfermedad avanzada la presencia de dolor de características moderadas-intensas se incrementa a un 45 % de los casos, y en la población de pacientes con todas las etapas de cáncer, el 31 % de los pacientes informaron dolor moderado a severo. Se estima que hasta un 31 % de los pacientes con dolor oncológico no recibe el tratamiento adecuado, observándose una incidencia de infra tratamiento todavía mayor en pacientes desestimados de inicio para el tratamiento de su enfermedad primaria.

La proporción de pacientes con dolor oncológico varía según el género y el tipo de tumor. Asimismo, la presentación clínica y las características del dolor son heterogéneas. El dolor irruptor en el paciente oncológico tiene además un impacto importante en su funcionalidad, por lo que su manejo precoz conlleva importantes beneficios en la calidad de vida, así como en el bienestar psicológico del paciente, con una reducción drástica de la ansiedad y el insomnio.

El cáncer es un proceso cambiante, por lo que los datos epidemiológicos varían según la evolución temporal de la enfermedad. Existen limitaciones en la definición y la clasificación del dolor para la recogida de datos, pero además esta heterogeneidad no posee un registro oficial ni informatizado. Por lo tanto, cabe resaltar que se precisan definiciones concisas, conocidas y aceptadas de manera consensuada por todos los profesionales implicados para optimizar una protocolizada y detallada recogida de los datos. Es crucial conocer la situación real del entorno de los casos para establecer medidas de actuación y los medios precisos.

En España se han recogido estudios de ámbito más local. En este sentido, se publicó una muestra de pacientes con cáncer avanzado en una clínica ambulatoria de cuidados paliativos de un hospital universitario en Lleida. Este trabajo documentó una prevalencia de dolor irruptor del 39 %, mostrando una gran variabilidad en el tipo de presentación mediante una evaluación retrospectiva. En 2018, una encuesta realizada a oncólogos de toda España

estimó en un 91 % el dolor irruptor mediante la misma evaluación retrospectiva que el trabajo comentado anteriormente. Hasta un 40 % de los casos no habían sido detectados previamente por el médico oncólogo.

En el Perú cerca del 70 % de los pacientes oncológicos presenta dolor debido a la presencia de tumores malignos, siendo uno de los principales síntomas que experimentan durante la enfermedad y representa la principal causa de consulta ambulatoria y de emergencia.

Según datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el dolor en un paciente oncológico puede presentarse de leve a severa intensidad, pero gracias a un manejo adecuado se logra controlar el síntoma hasta en un 90 % brindando una mejor calidad de vida al paciente.

6.2.5 SOBRE EL PROCESO DIAGNOSTICO

La anamnesis básica debería incluir la siguiente información:

Historia clínica: conocimiento de la enfermedad de base, comorbilidades, situación funcional y expectativa de vida, así como trastornos psicológicos o consumo de drogas, incluyendo el riesgo de adicción a opioides.

Exploración física: con especial atención a la evaluación neurológica.

Características del dolor: localización e irradiación, intensidad (tanto basal como en las exacerbaciones), cualidad (opresivo, punzante, urente, cólico, etc.), factores precipitantes o aliviadores, patrón temporal (momento de inicio del dolor, duración, número de crisis diarias, tiempo que tarda en alcanzar la máxima intensidad), signos y síntomas asociados, respuesta al tratamiento analgésico previo y al actual, impacto en el sueño, actividad cotidiana y estado de ánimo.

El dolor una experiencia subjetiva y no existe un método de medición objetivo. Sin embargo, la intensidad del dolor puede ser medida por el paciente de un modo valido y fiable registrando sus sensaciones en diferentes tipos de escalas.

Cuando en la medición del dolor simplemente se considera su intensidad, se utilizan escalas de medición del dolor unidimensionales (ANEXO 1). Sin embargo, el dolor es una experiencia humana compleja que además presenta un componente emocional, social y espiritual que hace que esté influido por muchos factores que quedan reflejados en el concepto de “dolor total”. Entre estos factores destacan la experiencia previa con el dolor, el nivel cultural, las creencias religiosas, el sufrimiento vital, la forma de afrontar el dolor y el uso de analgésicos. Así pues, las escalas multidimensionales y las escalas relacionadas con la calidad de vida serán herramientas útiles a la hora de abordar globalmente la medición de la intensidad del dolor para conseguir un manejo eficaz.

ESCALAS UNIDIMENSIONALES

- Escala Analógica Visual (EVA)
- Escala Numérica (EN)
- Escala Categórica (EC)
- Escala visual analógica de intensidad
- Escala visual analógica de mejoría

ESCALAS MULTIDIMENSIONALES

- Brief Pain Inventory
- Cuestionario de Dolor Mc Grill

• Valoración de los síntomas sensitivos en el cáncer basados en la localización (Location – Based Assesmente of Sensory Symtoms in Cancer L-BASIC)
• Escala Cancer Pain Inventory (CPI)
• Escala diario breve de dolor de 4 semanas (Brief 4 week pain diary)
• Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECSCP)
• Escala The Albert Brakthrough Pain Assessment Tool (ABAT)
• Escalas Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)

6.2.6 SOBRE EL PROCESO DE TRATAMIENTO

El tratamiento del dolor oncológico debe ser continuo, evaluado en cada visita y se debe abarcar los aspectos físicos, psicológicos y sociales; el dolor debe ser abordado de manera inmediata, así como de un tratamiento de la causa subyacente y valorar las diferentes alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, teniendo en cuenta el tipo de tejido afectado, ya que dependiendo de eso también se escogerá la alternativa terapéutica.

Con base en la Escala Visual Analógica el dolor se cataloga como: leve de uno a tres, moderado cuatro a seis, e intenso cuando es mayor de siete.

Los fármacos útiles en el tratamiento del dolor se clasifican en tres grupos: analgésicos no opioides, analgésicos opioides y adyuvantes.

- ***Pacientes con dolor leve***: Se recomienda que los pacientes con dolor leve (puntaje de 1 a 3) que no hayan sido tratados con opioides previamente, sean tratados con acetaminofén o AINEs, ya que estos medicamentos han demostrado ser efectivos para el control del dolor en este tipo de pacientes. El tipo de analgésico no opioide debe ser elegido de manera personalizada teniendo en cuenta comorbilidades, efectividad y tolerabilidad individual. Algunas guías sugieren el uso de opioides débiles como el tramadol, la codeína y la hidrocodona en combinación con analgésicos no opioides.

  En el caso de tratamiento con AINEs, se debe definir un tiempo limitado de uso e iniciar protección gástrica con inhibidores de la bomba de protones, anti-H2 o análogos de prostaglandinas. Si no hay respuesta a los analgésicos no opioides, se recomienda tratar como pacientes con dolor moderado a severo.

  Por ejemplo, el dolor óseo es la principal manifestación clínica de las metástasis óseas. El objetivo del tratamiento no es solo controlar el dolor sino también preservar la funcionalidad y reducir la morbilidad asociada. Las estrategias de manejo del dolor óseo incluyen como tratamientos de base, por una parte, optimizar el tratamiento específico de la neoplasia y, por otra, seguir el esquema de la Escalera analgésica. Los AINE y los corticoides parecen tener un importante papel como adyuvantes. Dado el frecuente componente incidental del dolor, resulta fundamental el empleo de dosis de rescate de opioides.

  Las recomendaciones para el tratamiento del dolor oncológico se basan en la escalera analgésica de la OMS.

- ***Tratamiento del dolor moderado (segundo escalón de analgesia OMS)***

  Para los pacientes con dolor moderado, se recomiendan tratamientos combinados que contienen paracetamol, ácido acetilsalicílico o un AINE, asociado con un opioide como la codeína, dehidrocodeina, tramadol o propoxifeno.

También puede asociarse un AINE con un opioide potente, como la oxicodona o morfina.

Recientemente han aparecido nuevos productos que mejoran el apego al tratamiento farmacológico, con productos de liberación controlada, como el caso Tramadol en combinación con AINES como el desketoprofeno, morfina y oxicodona en dosis apropiadas para dolor moderado. Asimismo, existen fórmulas de dosis bajas en parches transdérmico de fentanilo y buprenorfina

Analgésicos no opioides: Incluyen paracetamol, ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Constituyen un grupo amplio de medicamentos, químicamente heterogéneos. Poseen techo terapéutico, es decir, una dosis máxima diaria por encima de la cual no se consigue un mayor efecto analgésico. No existe una evidencia clara que demuestre eficacia superior de un AINE, respecto a otro

Están indicados en dolor de intensidad leve o moderada, con afección ósea, músculo-tendinosa y en la compresión mecánica de pleura o peritoneo.

Pueden potenciar la acción analgésica de los opioides (menores o mayores), como es el caso de Dexketoprofeno 25 mg + Tramadol 75 mg comprimidos recubiertos con película vía oral, cuya combinación contra resta efectos adversos negativos uno del otro (ANEXO 2).

- **Efectos de los AINes**:

  Gastrointestinales: dispepsia, pirosis, úlcera gastroduodenal, hemorragia. Estos efectos varían en intensidad según el AINE. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no tienen estos efectos durante periodos de tiempo cortos.

  Renales: insuficiencia renal, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, necrosis papilar.

  Pulmonares: broncoespasmo.

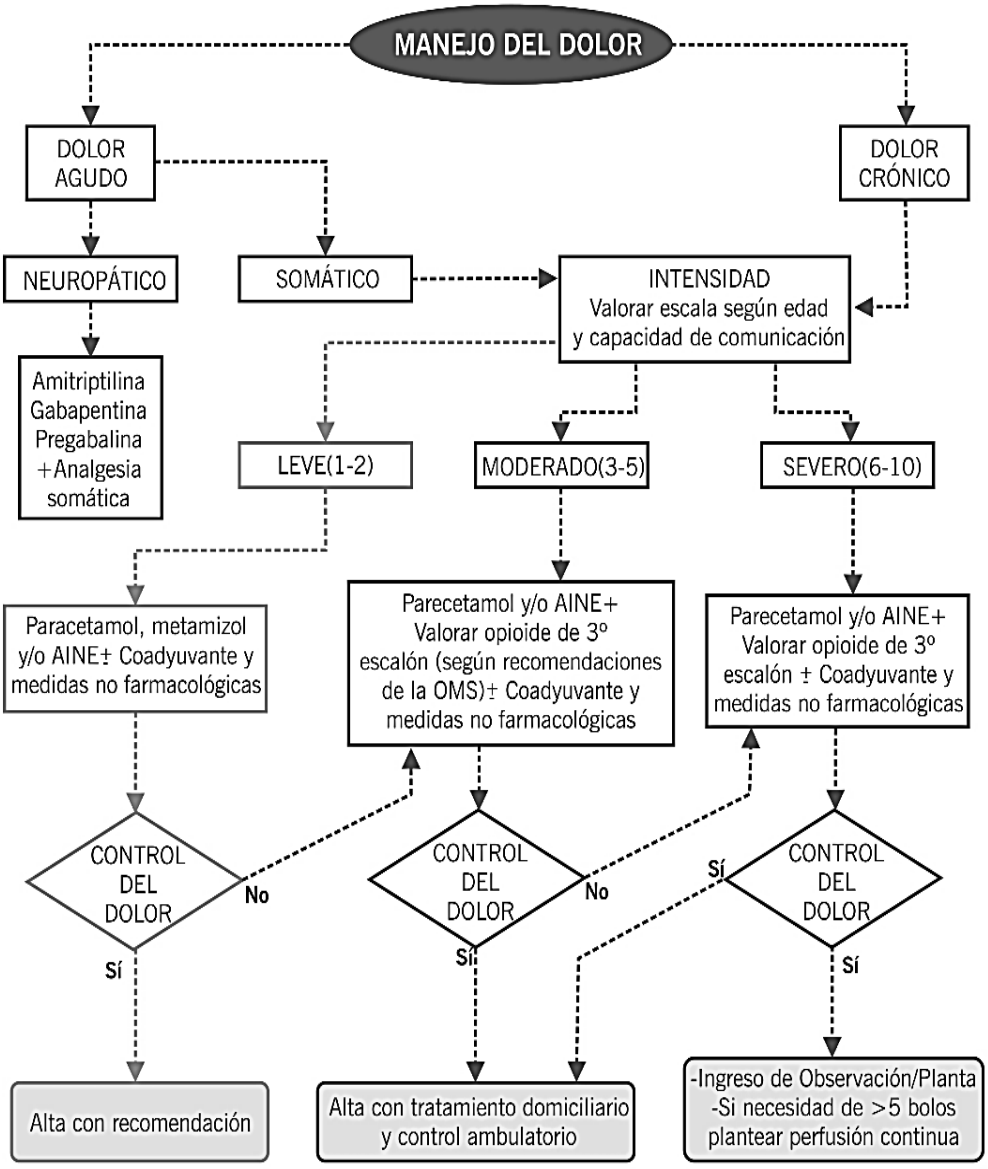
  Hematológicos: interfieren en la agregación plaquetaria (excepto los inhibidores selectivos de la COX-2).

  Reacciones de hipersensibilidad: shock anafiláctico, urticaria. Pueden existir reacciones alérgicas cruzadas entre AINE.

- ***Pacientes con dolor moderado a severo:*** Para pacientes con dolor leve que no responden a no opioides y para pacientes con intensidad del dolor mayor o igual a cuatro, se recomiendan opioides de corta acción, que tienen la ventaja de un rápido inicio del efecto analgésico. Aunque la evidencia disponible no muestra diferencias significativas entre morfina, oxicodona y fentanilo, respecto a la eficacia, se recomienda iniciar con clorhidrato de morfina de corta acción, de 5 a 15 mg vía oral. La hidromorfona y oxicodona, en sus formulaciones de liberación inmediata o liberación modificada para administración oral son alternativas efectivas a la morfina. En ningún caso se recomienda el uso de meperidina. En caso de dolor intenso que requiere alivio inmediato, se recomiendan opioides parenterales (intravenosos o subcutáneos), 2 a 5 mg intravenosos de clorhidrato de morfina, la dosis equivalente es un tercio de la dosis oral.

  El fentanilo y la buprenorfina de administración transdérmica están reservados para pacientes con requerimientos estables de opioides. Generalmente se usan en pacientes con dificultad para la deglución, aquellos con pobre tolerancia a la morfina y pacientes con mala adherencia.

6.2.7. FLUJOGRAMA DE USO DE ANALGESICOS EN PACIENTES CON DOLOR AGUDO LEVE-MODERADO



ALTERNATIVAS DE AINES EN EL TRATAMIENTO DE DOLOR.

Tabla 1. Potencia relativa de diferentes AINE y opioides, en monoterapia o en combinación en el tratamiento del dolor agudo posoperatorio, según el NNT.

AINE	AINE + OPIOIDES	OPIOIDES
Eterocoxib PO 60 mg. NNT: 2,2; IC95 %: 1,7-3,2 **Valdecoxib PO** 40 mg. NNT: 1,6; IC95 %: 1,4-1,8 20 mg. NNT: 1,7; IC95 %: 1,4-2,0 **Parecoxib IV** 40 mg. NNT: 1,7; IC95 %: 1,3-2,4 20 mg. NNT: 2,5; IC95 %: 2,0-4,8 **Celecoxib PO** 200 mg NNT: 3,5; IC95 %: 2,9-4,4 400 mg NNT: 2,1; IC95 %: 1,8-2,1	**Paracetamol 1 g + codeína 60 mg PO** NNT: 2,2; IC95 %: 1,7-2,9	**Oxicodona PO 15 mg** NNT: 2,4; IC95 %: 1,5-4,9 **Morfina IM 10 mg** NNT: 2,9; IC95 %: 2,6-3,6 **Meperidina IM 100 mg** NNT: 2,9; IC95 %: 2,3-3,9
Diclofenaco PO 100 mg. NNT: 1,8; IC95 %: 1,5-2,1 50 mg. NNT: 2,7; IC95 %: 2,0-2,7 25 mg. NNT: 2,8; IC95 %: 2,1-4,3	**Paracetamol 325 mg + oxicodona 5 mg PO** NNT: 2,5; IC95 %: 2,0-3,2	**Tapentadol PO:** • Amigdalectomía (50, 75, 100 mg). NNT: 3,6-3,8-2,5 • Dolor dental (50, 75, 100, 200 mg). NNT: 13 - 5 - 2 - 3
Ketofrofeno PO 50 mg. NNT: 2,9; IC95 %: 2,4-3,7 **Dexketrofrofeno PO** 25 mg. NNT: 4,1; IC95 %: 3,3-5,2	**Dexketoprofeno trometamol 25 mg + tramadol 75 mg** **NNT: 3,0; IC95 %: 2,5-3,7**	**Tramadol PO 100 mg** NNT: 4,8; IC95 %: 3,4-8,2
Ibuprofeno PO 600 mg. NNT: 2,4; IC95 %: 1,9-3,3 400 mg. NNT: 2,5; IC95 %: 2,3-3,0 **Metamizol 500 mg PO** (similar a ibuprofeno 400 mg)	**Paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg PO** NNT: 3,0; IC95 %: 2,5-4,0	**Tramadol PO 50 mg** NNT: 7,1; IC95 %: 4,6-18
Ketorolaco PO 10 mg NNT: 2,6; IC95 %: 2,3-3,1 **Ketorolaco IM 30 mg** NNT: 3,4; IC95 %: 2,5-4,9	**Paracetamol 650 mg + codeína 60 mg PO** NNT: 3,6; IC95 %: 2,9-4,5	**Dextropropoxifeno PO 65 mg** NNT: 7,7; IC95 %: 4,6-22
Naproxeno Na PO 550 mg NNT: 2,6; IC95 %: 2,2-3,2 **Piroxicam 20 mg PO** NNT: 2,7; IC95 %: 2,1-3,8	**Paracetamol 650 mg + dextropropoxifeno 65 mg PO** NNT: 4,4; IC95 %: 3,5-5,6	**Dihidrocodeína PO 30 mg** NNT: 8,1; IC95 %: 4,1-540
Paracetamol PO 1 g. NNT: 3,8; IC95 %: 3,4-4,4 650 mg. NNT: 5,3; IC95 %: 4,1-7,2 **Aspirina PO** 1 g. NNT: 4,0; IC95 %: 3,2-5,4 650 mg. NNT: 4,4; IC95 %: 4,0-4,9		**Codeína PO 60 mg** NNT: 9,1; IC95 %: 6,0-23,4

PO: posología oral; IM: vía intramuscular; IV: vía intravenosa; NNT: número de pacientes a tratar para conseguir un 50 % de alivio del dolor posoperatorio moderado-intenso tras dosis única; IC95 %: intervalo de confianza del 95 % (a menor NNT mayor potencia analgésica).

VII. RESPONSABILIDADES:

- **Dirección de Cirugía Especializada**: Velar para que el presente documento normativo sea implementado en el ámbito de su competencia.
- **Departamento de Anestesiología y Centro Quirúrgico**: Responsable de la capacitación, aplicación y cumplimiento del presente documento normativo.
- **Unidad Funcional de Normatividad:** Será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del documento normativo y solicitará a quien corresponda su actualización.

VIII. ANEXOS

Anexo N° 1: Información de Desketoprofeno / Tramadol

Anexo N° 2: Escalas de evaluación del dolor

Anexo N°3: Escalera analgésica de la OMS en combinación con otras técnicas de tratamiento de dolor.

Anexo N°4: Lista de verificación de cumplimiento del documento técnico de tratamiento médico del dolor agudo nociceptivo en paciente oncológico.

ANEXO N º 1

INFORMACION DE DESKETOPROFENO / TRAMADOL

INFORME TECNICO DE MEDICAMENTOS NO CONSIDERADOS EN EL PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

I. Información General

Medicamento solicitado: Dexketoprofeno 25 mg + Tramadol 75 mg comprimidos recubiertos con película vía oral.

Indicación específica: Tratamiento sintomático del dolor agudo de intensidad moderada a severa por vía oral, como en dolor post-operatorio, artroplastia de cadera, dolor postraumático.

II. Justificación

El dolor es el síntoma más frecuente de multitud de enfermedades y es la primera causa por la cual el paciente acude a visitar al médico o tiene un ingreso hospitalario. El dolor es un síntoma que nos alerta de una agresión en el organismo y se establece hasta que cesa la enfermedad que lo provoca y a veces se convierte en un problema más grande que la enfermedad que lo causa. El dolor es el síntoma clínico que más afecta la calidad de vida y que más condiciona la relación médico-enfermo por la sensación de malestar del paciente que lo padece y por la impotencia que en algunas ocasiones siente el médico al no poder aliviar totalmente un síntoma tan molesto para el enfermo.

El dolor es grave un problema de salud pública porque genera una carga económica importante para la sociedad por la pérdida de productividad. Se estima que la carga económica del dolor es similar a la de la enfermedad cardiovascular y el cáncer y duplica la correspondiente a la depresión. El dolor influye de forma significativa en la participación de las personas en el mercado laboral, en el uso de los recursos

asistenciales. Por estas razones el médico tiene que identificar, diagnosticar y tratar el dolor que aflige al paciente.

El dolor se define técnicamente por la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe con las características propias de dicha lesión.

Atendiendo a la definición del dolor como experiencia sensorial desagradable podemos diferenciar tres claros componentes: el primero es un componente sensitivo que depende de la integridad de las vías sensoriales que nos avisan del dolor, el segundo es un componente afectivo, que se manifiesta con un sentimiento de pena y congoja que influye en el estado de ánimo y se manifiesta como ansiedad o depresión en función de la duración del dolor y que altera la capacidad de relación del paciente y su comportamiento, y el último es un componente cognitivo que depende de las creencia, entorno del paciente y las influencias culturales.

El dolor agudo se comporta, por tanto, como un síntoma muy frecuente, va acompañado de un estado anímico de ansiedad y el tratamiento suele ser etiológico.

El dolor crónico constituye una entidad nosológica por sí mismo. La cronicidad del dolor disminuye el umbral de excitación y produce modificaciones psíquicas que dan lugar a la "fijación del dolor". Es un dolor "inútil", sin valor semiológico y sin propiedades fisiológicas reparadoras, cuyo tratamiento debe incluir tres vertientes: farmacológica, psicológica y rehabilitadora. Persiste tras un período razonable después de la resolución del proceso originario, no siendo útil para el sujeto e imponiendo al individuo, así como a su familia un severo estrés físico, psíquico o económico, siendo además la causa más frecuente de incapacidad y constituyendo un serio problema para la sociedad. El dolor crónico tiene una duración de más de tres-seis meses, la causa no es habitualmente identificable, el comienzo es indefinido no existiendo relación entre el estímulo y la intensidad álgica. No se trata de un síntoma sino de una enfermedad en sí misma, el estado anímico del paciente suele ser depresivo y el tratamiento es a menudo sólo sintomático y muy complicado.

Hay múltiples estudios sobre la incidencia y prevalencia del dolor crónico, pero muy pocos sobre el dolor agudo o dolor como causa de consulta urgente. No obstante, se puede decir que la prevalencia del dolor en general es superior al 50% de la población y que un 55% de los adultos y un 61% de los niños españoles con enfermedad aguda presentan dolor.

Las localizaciones preferentes son: espalda, cabeza, extremidades y abdomen. El dolor agudo es un síntoma de una enfermedad, mientras que el dolor crónico puede constituir por sí mismo una enfermedad.

El tratamiento del dolor moderado a grave se suele hacer combinando fármacos que actúan por diferentes vías. La base del tratamiento analgésico es la combinación de AINE y opioides, que al actuar por diferentes vías y tener diferentes mecanismos de acción, su actividad analgésica es sinérgica y permite reducir la dosis de opioides para conseguir un mismo efecto analgésico. A esta forma de proceder se le denomina analgesia balanceada o multimodal. Debido a la naturaleza multifactorial del dolor, es poco probable que un mecanismo analgésico monomodal permita tratar adecuadamente todo tipo de dolor. Parece más probable que una variedad de mecanismos de acción permita lograr un mayor alivio del dolor con una menor tasa de efectos adversos.

El efecto sinérgico de los analgésicos se estudia en modelos animales. Vamos a poner el ejemplo del dexketoprofeno trometamol con tramadol, morfina y paracetamol, fármacos con los que se suele combinar para la analgesia postoperatoria. Para estudiar este efecto se emplean los isobologramas, que son unos gráficos que indican si el efecto es aditivo, sinérgico o antagónico entre los fármacos en estudio. Para realizar este

experimento primero se calculan las dosis efectivas (DE o dosis a la que responden el 50% de los animales de experimentación) para cada fármaco y el valor obtenido con uno de los fármacos se sitúa en el eje de abcisas y el otro en el eje de coordenadas. Entre ambos valores se traza una línea que los une que se llama isobolo. Posteriormente se administran ambos fármacos a dosis bajas, medias y altas en función de la DE previamente calculada en proporción 1/1, 1/3 y ·3/1.

El Dexketoprofeno 25 mg asociado a Tramadol 75 mg a demostrado en una serie de evidencias científicas tener la mejor eficacia y menores efectos adversos que otras moléculas en monofármaco o asociadas.

III. Evaluación de la Eficacia

Está claro que el dolor representa uno de los problemas actuales de salud más generalizados, empeora a medida que la población envejece y acumula más factores de riesgo para padecer dolor agudo y crónico. Están disponibles múltiples opciones farmacológicas de tratamiento, pero la mayoría tienen un único mecanismo de acción, y no se pueden prescribir en dosis ilimitadas debido al techo terapéutico y/o problemas de seguridad. Otra limitación de la analgesia como agente único es que, en general, el dolor se debe a múltiples causas y no es susceptible de mejora por esta vía. La combinación de medicamentos de diferentes grupos, con mecanismos de acción distintos y complementarios entre sí, brinda una mejor oportunidad para conseguir una analgesia correcta, la denominada analgesia multimodal. Esto conlleva una posible reducción de los eventos adversos, a menudo relacionados con las dosis elevadas de los fármacos únicos. Las combinaciones analgésicas son recomendadas por múltiples organizaciones sanitarias internacionales y se usan en la práctica clínica diaria. Siempre que los dos principios activos se combinen en una relación de dosis fija, la medicación resultante puede ofrecer ventajas sobre las combinaciones ocasionales aleatorias. La asociación de dexketoprofeno/tramadol (25 mg/75 mg), es una nueva combinación oral de dosis fija que ofrece un abordaje integral multimodal para el dolor agudo moderado a intenso que abarca una acción analgésica central, un efecto analgésico periférico y actividad antiinflamatoria, con una buena tolerabilidad. La eficacia analgésica de la combinación de dexketoprofeno 25 mg/tramadol 75 mg se complementa con un perfil farmacocinético y farmacodinámico favorable, caracterizado por un inicio rápido y una acción sostenida, lo que han mostrado estudios en modelos clínicos de dolor nociceptivo tanto somático como visceral. Mostraremos la evidencia clínica disponible y las posibles aplicaciones futuras de la combinación de dosis fija de dexketoprofeno 25 mg/tramadol 75 mg. La principal conclusión es que esta asociación proporciona una nueva opción dentro de un programa de analgesia multimodal para el dolor agudo de moderado a intenso y reagudizaciones de dolor crónico. Sobre la base de su eficacia y seguridad, este medicamento, que resulta de la combinación de dos fármacos clásicos incluidos en el primer y segundo escalón del tratamiento del dolor de la OMS, que han resistido la prueba del paso del tiempo, se debe considerar como una herramienta útil y de primer nivel en nuestro arsenal terapéutico contra el dolor.

Revisión Cochrane sobre la eficacia de dexketoprofeno 25 mg más tramadol 75 mg oral a dosis única para el dolor posoperatorio agudo en adultos (Ref. 1: Derry S, Cooper TE, Phillips T. Single fixed-dose oral dexketoprofen plus tramadol for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 22;9:CD012232.): Una reciente revisión Cochrane examinó la nueva combinación de dosis fija de dos analgésicos: un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), dexketoprofeno, con un medicamento opioide, tramadol. En la revisión de mayo de 2016 se incluyeron tres estudios con 1.853 personas. La principal comparación fue entre la dosis fija de DKP 25 mg + TRAM 75 mg y placebo. Los estudios evaluaron una dosis única después de la extracción del tercer molar y dosis múltiples tras una intervención de reemplazo de cadera y una intervención ginecológica durante 5 y 3 días, respectivamente. Se

incluyeron adultos en un rango amplio de edad y 7 de cada 10 participantes fueron mujeres. El objetivo principal fue calcular el número de pacientes que presentaron, al menos, la mitad del alivio máximo posible del dolor durante las primeras 6 horas después de tomar los comprimidos. El riesgo general de sesgo en los tres estudios incluidos fue considerado como bajo.

La proporción de pacientes que lograron, al menos, un 50 % de alivio del dolor durante 6 horas con DKP 25 mg + TRAM 75 mg fue del 66 %, comparado con el 32 % con placebo, dando un NNT (número de pacientes a tratar) de 3,0 (índice de confianza del 95 %, IC95 %: 2,5 a 3,7) y un riesgo relativo, RR: 2,1 (IC95 %: 1,7 a 2,4) en 748 participantes (de los tres estudios), determinando una evidencia clínica de calidad moderada. La tasa de respuesta con dexketoprofeno 25 mg solo fue del 53 % (RR: 1,3; IC95 %: 1,1 a 1,4) en 744 pacientes (de los tres estudios). Con tramadol solo fue del 45 % (RR: 1,5; IC95 %: 1,3 a 1,7) en 741 pacientes (de los tres estudios), determinando una calidad moderada de evidencia clínica. No se definió el grado de evidencia como alto debido a alguna inconsistencia en los resultados en alguno de los estudios. La mediana del tiempo de uso de la medicación de rescate no se pudo estimar exactamente, pero probablemente fue de 8 horas o más, lo que indica una duración sostenida del efecto (evidencia de calidad moderada). Un menor número de participantes solicitaron medicación de rescate con dosis más altas de tratamiento activo (evidencia de muy baja calidad). En la fase de dosis única en la revisión, el 11 % de los participantes experimentó eventos adversos (EA) con DKP 25 mg + TRAM 75 mg, que fueron en su mayoría leves o bien náuseas, vómitos o mareos moderados, y habituales con estos medicamentos cuando se administran por separado. Las tasas de EA fueron menores con placebo y con dosis menores de medicación (muy bajo nivel de evidencia). La administración de la combinación DKP 25 mg + TRAM 75 mg en dosis múltiples durante 3 y 5 días reportó una baja tasa de EA.

Se concluye que una única dosis oral de DKP 25 mg + TRAM 75 mg proporcionó alivio satisfactorio del dolor con una acción sostenida a un número mayor de personas que el placebo o la misma dosis de dexketoprofeno o tramadol en monoterapia. La magnitud del efecto fue similar a otros analgésicos (tabla 1) (a menor NNT, mayor potencia analgésica). Las tasas de EA fueron bajas y la combinación farmacológica fue bien tolerada.

Tabla 1. Potencia relativa de diferentes AINE y opioides, en monoterapia o en combinación en el tratamiento del dolor agudo posoperatorio, según el NNT

AINE	AINE + OPIOIDES	OPIOIDES
Eterocoxib PO 60 mg. NNT: 2,2; IC95 %: 1,7-3,2 **Valdecoxib PO** 40 mg. NNT: 1,6; IC95 %: 1,4-1,8 20 mg. NNT: 1,7; IC95 %: 1,4-2,0 **Parecoxib IV** 40 mg. NNT: 1,7; IC95 %: 1,3-2,4 20 mg. NNT: 2,5; IC95 %: 2,0-4,8 **Celecoxib PO** 200 mg NNT: 3,5; IC95 %: 2,9-4,4 400 mg NNT: 2,1; IC95 %: 1,8-2,1	**Paracetamol 1 g + codeína 60 mg PO** NNT: 2,2; IC95 %: 1,7-2,9	**Oxicodona PO 15 mg** NNT: 2,4; IC95 %: 1,5-4,9 **Morfina IM 10 mg** NNT: 2,9; IC95 %: 2,6-3,6 **Meperidina IM 100 mg** NNT: 2,9; IC95 %: 2,3-3,9
Diclofenaco PO 100 mg. NNT: 1,8; IC95 %: 1,5-2,1 50 mg. NNT: 2,7; IC95 %: 2,0-2,7 25 mg. NNT: 2,8; IC95 %: 2,1-4,3	**Paracetamol 325 mg + oxicodona 5 mg PO** NNT: 2,5; IC95 %: 2,0-3,2	**Tapentadol PO:** • Amigdalectomía (50, 75, 100 mg). NNT: 3,6-3,8-2,5 • Dolor dental (50, 75, 100, 200 mg). NNT: 13 - 5 - 2 - 3

Ketofrofeno PO 50 mg. NNT: 2,9; IC95 %: 2,4-3,7 **Dexketrofrofeno PO** 25 mg. NNT: 4,1; IC95 %: 3,3-5,2	**Dexketoprofeno trometamol 25 mg + tramadol 75 mg** **NNT: 3,0; IC95 %: 2,5-3,7**	**Tramadol PO 100 mg** NNT: 4,8; IC95 %: 3,4-8,2
Ibuprofeno PO 600 mg. NNT: 2,4; IC95 %: 1,9-3,3 400 mg. NNT: 2,5; IC95 %: 2,3-3,0 **Metamizol 500 mg PO** (similar a ibuprofeno 400 mg)	**Paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg PO** NNT: 3,0; IC95 %: 2,5-4,0	**Tramadol PO 50 mg** NNT: 7,1; IC95 %: 4,6-18
Ketorolaco PO 10 mg NNT: 2,6; IC95 %: 2,3-3,1 **Ketorolaco IM 30 mg** NNT: 3,4; IC95 %: 2,5-4,9	**Paracetamol 650 mg + codeína 60 mg PO** NNT: 3,6; IC95 %: 2,9-4,5	**Dextropropoxifeno PO 65 mg** NNT: 7,7; IC95 %: 4,6-22
Naproxeno Na PO 550 mg NNT: 2,6; IC95 %: 2,2-3,2 **Piroxicam 20 mg PO** NNT: 2,7; IC95 %: 2,1-3,8	**Paracetamol 650 mg + dextropropoxifeno 65 mg PO** NNT: 4,4; IC95 %: 3,5-5,6	**Dihidrocodeína PO 30 mg** NNT: 8,1; IC95 %: 4,1-540
Paracetamol PO 1 g. NNT: 3,8; IC95 %: 3,4-4,4 650 mg. NNT: 5,3; IC95 %: 4,1-7,2 **Aspirina PO** 1 g. NNT: 4,0; IC95 %: 3,2-5,4 650 mg. NNT: 4,4; IC95 %: 4,0-4,9		**Codeína PO 60 mg** NNT: 9,1; IC95 %: 6,0-23,4

PO: posología oral; IM: vía intramuscular; IV: vía intravenosa; NNT: número de pacientes a tratar para conseguir un 50 % de alivio del dolor posoperatorio moderado-intenso tras dosis única; IC95 %: intervalo de confianza del 95 % (a menor NNT mayor potencia analgésica). Modificada de las referencias 7 y 10.

Tratamiento del dolor agudo posoperatorio en cirugía ambulatoria (Ref. 2: Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Pérez A, Meissner W, et al. Multimodal analgesia in moderate to severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. Curr Med Res Opin. 2017;33(6):1165-73.): El perfil farmacodinámico y farmacocinético único hace que DKP 25 mg/TRAM 75 mg sea una opción atractiva para el tratamiento adecuado de diferentes afecciones dolorosas. Incluso en países con elevados recursos sanitarios, el manejo del dolor en pacientes sometidos a cirugía es subóptimo, con un 50 % de pacientes que refirieron intensidad del dolor EVA > 4 (escala visual analgésica: EVA 0-10) en el primer día posoperatorio. La analgesia multimodal, lograda mediante la combinación de analgésicos opioides y no opiáceos, sigue siendo el enfoque más extendido para tratar el DAPO, según lo recomendado por las recientes directrices internacionales. En este sentido, DKP 25 mg/TRAM 75 mg tiene potencial clínico, y puede ser efectivo en cirugías ambulatorias sin ingreso, así como tras cirugía mayor con ingreso, cuando la ruta oral es factible. Las áreas específicas de mejora en el manejo del DAPO incluyen las cirugías ambulatorias, como la herniorrafia inguinal, y también puede estar indicado para cirugías menores con bloqueo espinal o regional, o tras anestesia general como la bunionectomía, la reparación del manguito de los rotadores, así como para el tratamiento de episodios de dolor intercurrentes. Su eficacia en el control del dolor posoperatorio después del reemplazo total de cadera y rodilla permitiría la movilización temprana del paciente, disminuyendo el riesgo tromboembólico, acortando la hospitalización y el inicio oportuno de la rehabilitación.

Superioridad de dexketoprofeno 25 mg + tramadol 75 mg vs. tramadol 100 mg tras artroplastia de cadera (Ref. 3: McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. Br J Anaesth. 2016;116(2):269-76.): En un reciente ensayo clínico controlado, en doble fase (fase de dosis única y fase de dosis múltiple), se evaluó la eficacia analgésica y la seguridad de la combinación a dosis fija de DKP 25 mg/TRAM 75 mg frente a DKP 25 mg y TRAM 100 mg en monoterapia, en el dolor agudo de moderado a intenso tras artroplastia total de cadera.

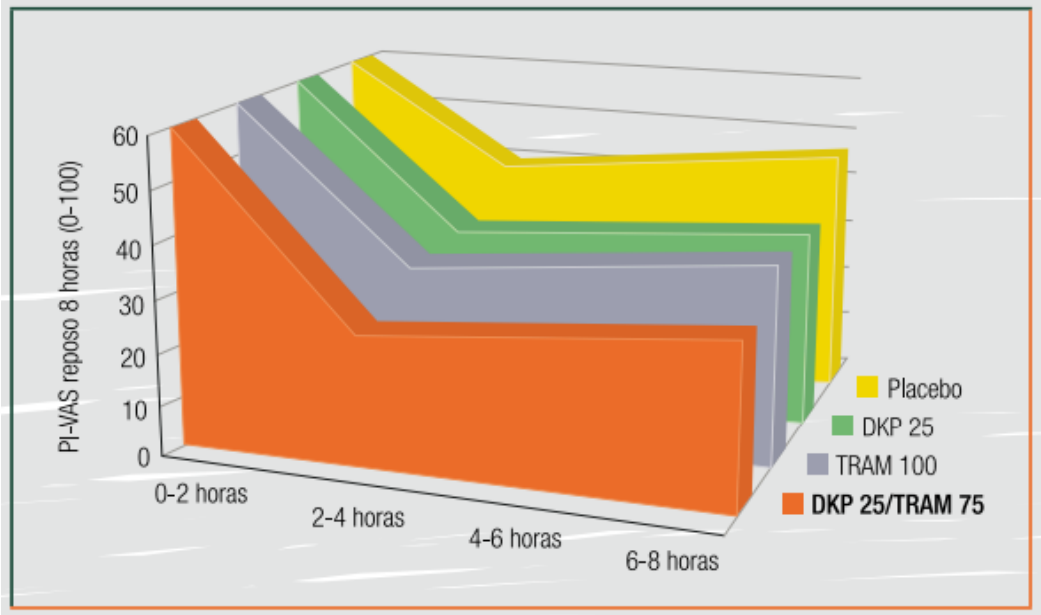
Fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y tratamiento activo, de grupos paralelos, en pacientes que experimentan dolor moderado a intenso después

de la cirugía. El fármaco del estudio se administró por vía oral cada 8 horas durante 5 días. La medicación de rescate (RM) fue metamizol 500 mg, disponible durante el periodo de tratamiento. La evaluación de la eficacia se basó en evaluaciones de la intensidad del dolor (PI) y alivio del dolor (PAR). El objetivo principal fue la suma media de las diferencias en la intensidad del dolor en las primeras 8 horas (SPID8) (siglas extraídas del artículo original en inglés).

Se evaluaron 641 pacientes, con una edad media de 62 años (rango de 29 a 80). Se analizaron los valores de la media (SD) de SPID8, que fueron 247 (157) de DKP 25 mg + TRAM 75 mg, 209 (155) de DKP 25 mg, 205 (146) de TRAM 100 mg y 151 (159) para el placebo. El análisis primario confirmó la superioridad de la combinación sobre DKP 25 mg (p = 0,019; IC95 %: 6,4 a 73) y TRAM 100 mg (p = 0,012; IC95 %: 9,5 a 76). Los fármacos en monoterapia fueron superiores al placebo (p < 0,05), confirmando la sensibilidad del modelo. Los análisis secundarios también confirmaron la superioridad de la combinación DKP 25 mg + TRAM 75 mg. La incidencia de reacciones adversas fue baja y similar entre los grupos de tratamiento activo.

Se concluye que los resultados de eficacia confirmaron la superioridad del DKP 25 mg + TRAM 75 mg sobre ambos fármacos en monoterapia incluso a dosis mayores, con un perfil de seguridad totalmente en línea con el ya conocido para ambos fármacos en monoterapia (figura 1).

Figura 1. PI-VAS observado en reposo para la fase de dosis única (primeras 8 horas) por tratamiento (todos los pacientes asignados al azar)

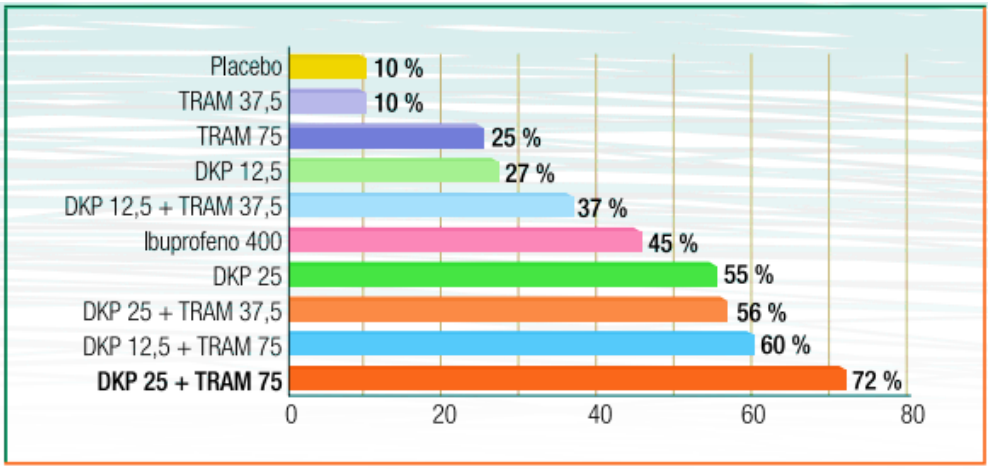


DKP: dexketoprofeno trometamol 25 mg; DKP/TRAM: dexketoprofeno trometamol/tramadol hidrocloruro 25 mg/75 mg; PI: intensidad del dolor; PI-VAS: escala analógica visual de la intensidad del dolor (0-100); TRAM 100: hidrocloruro de tramadol 100 mg.

Acción complementaria entre dexketoprofeno y tramadol: La eficacia del analgésico tramadol puede mejorarse mediante la combinación con un analgésico no opioide. Los estudios preclínicos en modelos de nocicepción proporcionaron la primera evidencia de la sinergia analgésica entre TRAM y DKP, y respaldaron la premisa general de la

asociación de fármacos con un mecanismo de acción diferente. El efecto antinociceptivo de la combinación se produjo a dosis inferiores a las necesarias para que cada fármaco por separado produjera efectos comparables, mientras que la relación de dosis correspondiente al sinergismo se identificó como 1:3 (25 mg/75 mg). En un ensayo clínico en fase II sobre dolor agudo tras extracción del tercer molar impactado, DKP/TRAM mostró el mayor porcentaje de pacientes respondedores (72 %) tras la administración de una dosis única, frente a placebo (10 %), ibuprofeno 400 mg (45 %), frente a ambos fármacos en monoterapia, a mitad de dosis y en combinación a dosis distintas (Ref. 4: Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Milleri S, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. J Headache Pain. 2015;16(1):541) (figura 2).

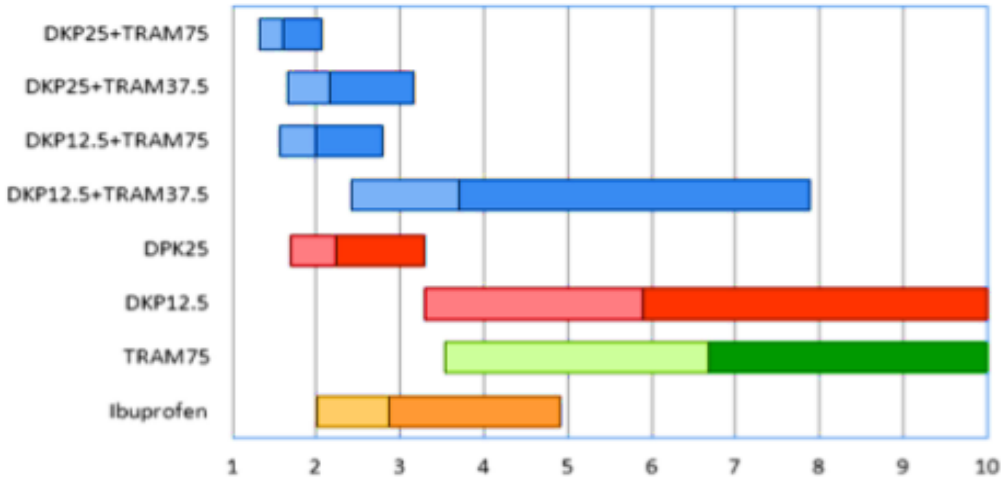
Figura 2. Porcentaje de pacientes en los que se obtuvo una respuesta ≥ 50 % de TOTPAR máximo, a lo largo de 6 horas, después de la dosis única (variable principal)



El TOTPAR máximo corresponde al máximo valor teórico posible, ponderado en el tiempo, de la suma de las puntuaciones del PAR (intensidad del dolor), medido mediante una escala verbal numérica de 4 puntos (0 = nada, 4 = completo)

Por otro lado, con la asociación de DKP/TRAM 25/75 mg se encontró en NNT con el valor más bajo observado en modelo de dolor post-quirúrgico (figura 3)

Figura 3. NNT para alcanzar el menos el 50% del alivio del dolor (IC del 95 %)



NNT para alcanzar ≥ 50% de TOTPAR máx en comparación con placebo durante seis horas después de la dosis. El TOTPAR máximo corresponde al máximo valor teórico posible, ponderado en el tiempo, de la suma de las puntuaciones del PAR, medido con una VRS de 5 puntos (0 = «ninguno» a 4 = «completo»). Las barras muestran el intervalo de confianza del 95% del NNT

Eficacia del dexketoprofeno 25 mg + tramadol 75 mg vs. Paracetamol 650 + tramadol 75 mg en modelo de dolor de extracción del tercer molar impactado (Ref. 5: Gay-Escoda, et al. Tramadol/dexketoprofen compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model (DAVID study). BMJ Open 2019;9:e023715. doi:10.1136/bmjopen-2018-023715): El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y seguridad de tramadol oral 75 mg / dexketoprofeno 25 mg (TRAM / DKP) y TRAM 75 mg / paracetamol 650 mg (TRAM / paracetamol) en el dolor moderado a severo después de la extirpación quirúrgica del tercer molar inferior impactado.

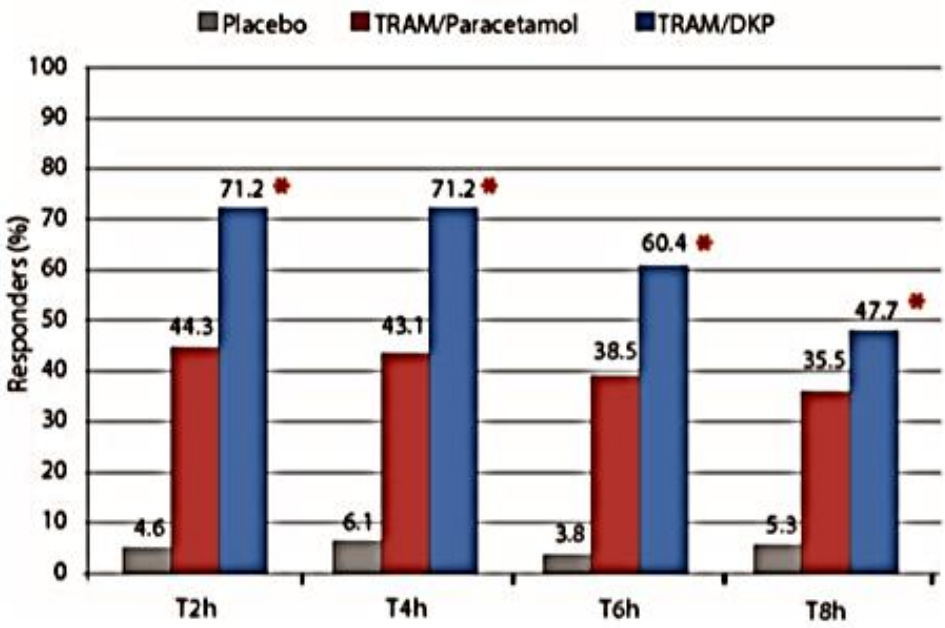
Se realizó un estudio de fase IIIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Participaron pacientes adultos sanos programados para la extracción quirúrgica de al menos un tercer molar inferior total o parcialmente impactado que requiera manipulación ósea. Se aleatorizaron 654 pacientes y 653 fueron elegibles para el análisis. La cirugía se realizó con anestesia local. No se permitió la sedación. Los pacientes calificaron la intensidad del dolor (IP) mediante una escala de calificación numérica (NRS) de 11 (0 sin dolor; 10 con el peor dolor).

Los participantes que experimentaron dolor moderado / intenso (≥4) dentro de las 4 horas posteriores a la cirugía fueron aleatorizados (proporción 2: 2: 1) a una dosis oral única de TRAM / DKP 75/25 mg, TRAM / paracetamol 75/650 mg o placebo. La eficacia se basó en los diarios electrónicos de los pacientes. La analgesia y el dolor se registraron de la siguiente manera: alivio del dolor (PAR) en una escala de calificación verbal de 5 puntos (0 = 'sin alivio', 1 = 'un poco de alivio (perceptible)', 2 = 'algo de alivio (significativo)', 3 = 'mucho alivio', 4 = 'alivio completo') en los puntos de tiempo de post-dosis predefinidos t15 min, t30 min, t1 hora, t1.5 hora, t2 hora, t4 hora, t6 hora y t8 hora y PI en el NRS de 11 puntos en t0 y en los mismos puntos de tiempo de posdosis predefinidos. Inicio de la analgesia documentado mediante el método de doble cronómetro durante un período de 2 horas.

El criterio de valoración principal fue el alivio total del dolor durante 6 horas (TOTPAR6). La medicación de rescate estuvo disponible durante el período de tratamiento. Se encontró que la asociación TRAM / DKP fue superior a TRAM / paracetamol y placebo en el criterio de valoración principal TOTPAR6 ($p < 0,0001$). La media (DE) de TOTPAR6 en el grupo TRAM / DKP fue 13 (6,97), mientras que los de los grupos de control activo y placebo fueron 9,2 (7,65) y 1,9 (3,89), respectivamente. La superioridad de TRAM / DKP sobre el comparador activo y el placebo fue observado en todos los criterios de valoración secundarios. La incidencia de eventos adversos fue comparable entre los grupos activos.

Se concluye que el TRAM / DKP (75/25 mg) es eficaz y superior a TRAM / paracetamol (75/650 mg) para aliviar el dolor agudo de moderado a severo tras la extirpación quirúrgica del tercer molar inferior impactado, con un inicio de acción más rápido, mayor y duradero analgesia, junto con un perfil de seguridad favorable (figura 4).

Figura 4. Porcentaje de pacientes respondedores a dexketoprofeno 25 mg / tramadol 75 mg por intervalo de tiempo vs. paracetamol 650 mg / tramadol 75 mg



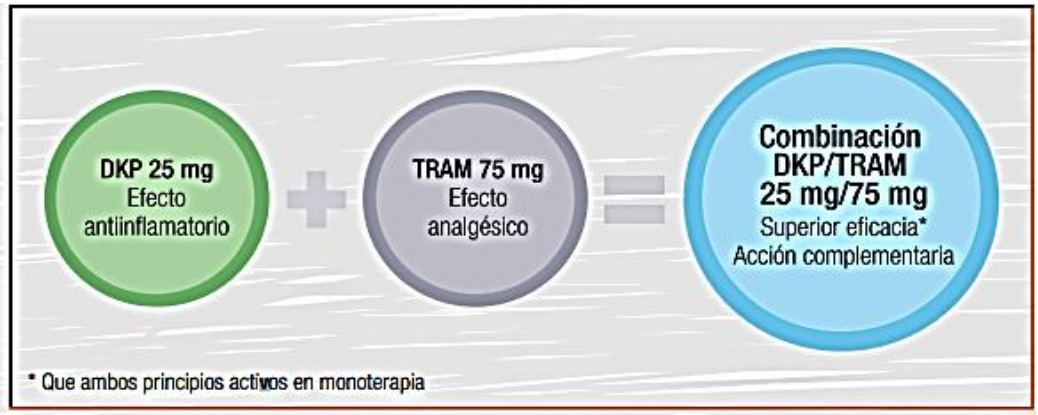
IV. Evaluación de la Seguridad

La disfunción intestinal inducida por opioides es común y representa una barrera importante para lograr un manejo óptimo del dolor. Los estudios preclínicos en animales sugirieron que los AINE, cuando se combinan con tramadol, pueden limitar el estreñimiento, por lo que se infirió que DKP era capaz de contrarrestar la inhibición del tránsito gastrointestinal inducida por tramadol en estos modelos animales.

En consecuencia, se descubrió que el DKP era capaz de contrarrestar la inhibición del tránsito gastrointestinal (GI) inducida por tramadol (Ref. 6: Miranda HF, Puig MM, Romero MA, Prieto JC. Effects of tramadol and dexketoprofen on analgesia and gastrointestinal transit in mice. Fundam Clin Pharmacol. 2009;23(1):81-8). Vale la pena mencionar que el estreñimiento representa un efecto adverso del tramadol, menos frecuente que para otros opioides, cuando se administra en monoterapia.

En pacientes que recibieron combinación de paracetamol-tramadol, la incidencia de estreñimiento fue casi la mitad que la observada con la combinación de paracetamol-codeína25. Un estudio de fase I en voluntarios sanos mostró que los parámetros farmacocinéticos relevantes de DKP y TRAM permanecen prácticamente idénticos cuando ambos principios activos se administran conjuntamente (Ref. 7: Mazzei P, Milleri S, Paredes Lario I, Borràs Solé L, Creus Ragasol L, Crea A, et al. Pharmacokinetics of dexketoprofen and tramadol given in combination: an open-label, randomized, 3-period crossover study in Healthy subjects. Clin Therapeut. 2015;37(8):e124.). Estos estudios previamente comentados sentaron las bases sobre la utilidad clínica de DKP/TRAM en el manejo farmacológico del dolor (figura 5).

Figura 5. Efecto sinérgico entre dexketoprofeno 25 mg y tramadol 75 mg



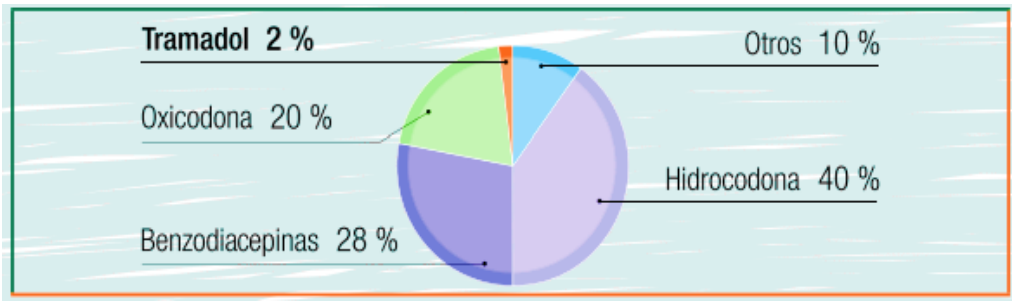
Menor actividad sobre el receptor opioide: El TRAM es un analgésico sintético de acción central utilizado para tratar el dolor de moderado a intenso, con efectos antinociceptivos mediados por una combinación de efectos agonistas opioides mu e inhibición de la recaptación de serotonina (SER) y norepinefrina. En su forma original, el tramadol existe como una mezcla racémica de dos enantiómeros activos que se someten a biotransformación hepática para formar compuestos desmetilados. El metabolito denominado (+) O-desmetil tramadol (conocido como M1), tiene una mayor afinidad por el receptor mu opioide que el compuesto original y es el principal responsable de la actividad mu opioide del tramadol. Sin embargo, esta actividad es relativamente débil en comparación con los mu-agonistas completos. Se ha demostrado que M1 posee una décima parte de afinidad por el receptor mu como morfina, y en los humanos el tramadol parenteral es aproximadamente 1/10 menos potente que la morfina parenteral en la producción de analgesia mediada por su doble mecanismo de acción, e incluso 1/20 menos potente en comparación con la morfina parenteral en la producción de efectos agonistas opioides (Ref. 8: Lanier RK, Lofwall MR, Mintzer MZ, Bigelow GE, Strain EC. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. Psychopharmacology (Berl). 2010;211(4):457-66.).

Menor potencial de abuso que otros opioides: El TRAM ha sido recetado ampliamente durante más de 40 años en muchos países, con una evidencia muy baja y limitada de consumo recreativo y/o abuso. A pesar de su actividad opioide mu, el TRAM fue aprobado como analgésico en los EE.UU en 1994, basándose principalmente en la experiencia epidemiológica y en una serie de estudios estudios preclínicos y clínicos que sugirieron que tenía un bajo potencial de abuso. La vigilancia posterior a la comercialización ha demostrado que el abuso de TRAM se ha mantenido bajo, incluso a medida que aparecieron nuevas formulaciones y versiones genéricas retardadas o en combinación con otros analgésicos. Sin embargo, con la tolerancia al uso a largo plazo se puede desarrollar una adicción física y psíquica. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con tramadol solo debe realizarse durante períodos cortos bajo estricta supervisión médica. Aunque el TRAM se considera como un opioide relativamente débil, con un bajo potencial de abuso, los estudios en humanos sugieren que posee actividad mu-agonista. Los estudios en pacientes no dependientes han demostrado que las dosis de tramadol que van desde terapéuticas (200-400 mg/día) hasta supraterapéuticas (800 mg/día) pueden inducir miosis, un efecto mu-agonista prototípico y dar como resultado, en el grupo de dosis altas, efectos subjetivos de refuerzo de consumo de opioides más elevados y, por tanto, dosis-dependientes. Por otro lado, los diseños clínicos retrospectivos, prospectivos y controlados han indicado que TRAM puede ser eficaz para aliviar la abstinencia espontánea de opioides, aunque pueden requerirse dosis superiores a las prescritas habitualmente para la analgesia,

pero no parece ser efectivo como medicamento de mantenimiento de la deshabituación, debido a la falta de tolerancia cruzada sobre el receptor opioide.

Ref. 9: Inciardi JA, Cicero TJ, Munoz A, Adams EH, Geller A, Senay EC, et al. The diversion of Ultram, Ultracet, and generic tramadol HCL. J Addict Dis. 2006;25(2):53-8). Durante el periodo desde enero de 2002 hasta marzo de 2004 se realizó una encuesta en EE.UU. sobre la tasa de adicción a opioides. De las 102 agencias participantes, un 71,2 % inició un total de 16.755 casos de sospecha de abuso de medicamentos recetados. Notablemente destacada, la hidrocodona (opioide derivado de la codeína) fue detectada en un 40,1 % de los casos, las benzodiacepinas (principalmente alprazolam y diazepam) en un 27,9 %, la oxicodona en un 20,2 % y productos de tramadol en tan solo un 1,5 % de las investigaciones. El número de casos en cada una de estas categorías de medicamentos durante cada trimestre del periodo de la encuesta se ilustra en la figura 6.

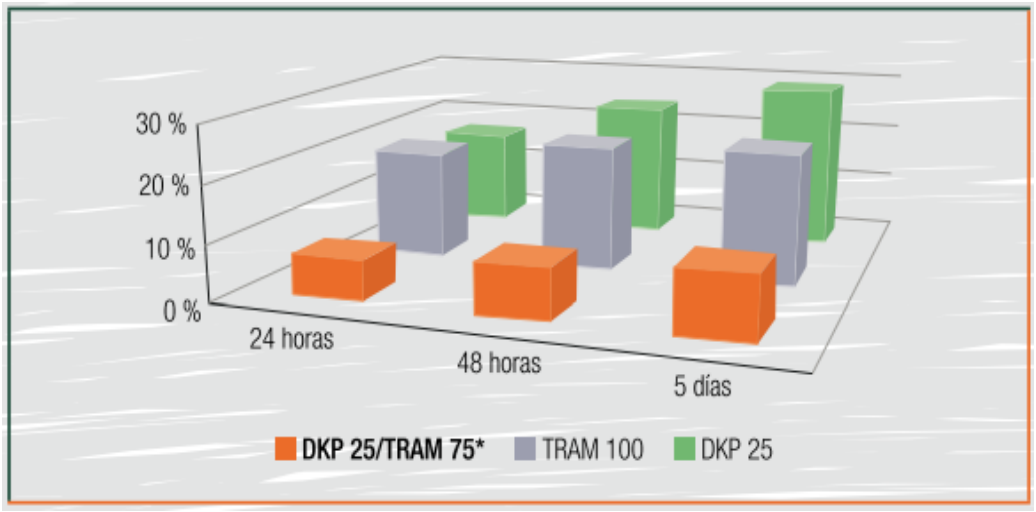
Figura 6. Casos totales declarados de uso recreativo para hidrocodona, benzodiacepinas, oxicodona y tramadol durante 2002, 2003 y primer trimestre de 2004 en EEUU



Por todo ello, la asociación de DKP 25 mg + TRAM 75 mg, en la posología recomendada, presenta un menor potencial de abuso y dependencia para tramadol que para otros opioides, como morfina, fentanilo, oxicodona o heroína.

Medicación de rescate tras artroplastia de cadera (Ref. 3: McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. Br J Anaesth. 2016;116(2):269-76): En un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo y placebo, de grupos paralelos, en pacientes que presentaban dolor de moderado a intenso tras artroplastia de cadera, se administró DKP/ TRAM 25/75 mg por vía oral, cada 8 horas durante 5 días. La medicación de rescate (RM) fue metamizol 500 mg, disponible durante el periodo de tratamiento. El uso de RM, definido como el porcentaje de pacientes que solicitaron metamizol durante 24 y 48 horas y, en general, durante el periodo del estudio, fue menor en el grupo DKP 25 mg/TRAM 75 mg (7,0, 8,9 y 11 %, respectivamente) que en el grupo DKP 25 mg (17, 24 y 29 %, respectivamente) y en el grupo de TRAM 100 mg (19, 22 y 23 %, respectivamente). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en todos los puntos temporales (todos $p \leq 0,001$). Se llevaron a cabo diversas mediciones, como las múltiples evaluaciones de eficacia (PI y PAR) – realizadas en distintos puntos temporalis – y el consumo de RM. Estas mediciones, junto a la inclusión de un grupo control placebo, permitió un diseño robusto y mantuvo el posible sesgo de evaluación y la influencia de las variables de confusión en un mínimo inevitable (figura 6).

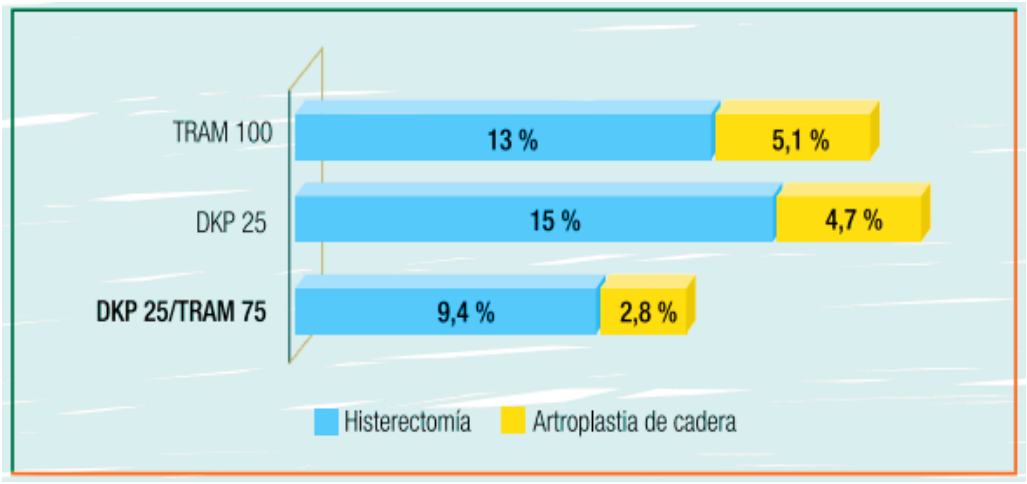
Figura 7. Porcentaje de uso de medicación de rescate tras artroplastia de cadera a las 24 horas, 48 horas y de manera global durante el periodo del estudio (5 días)



El grupo DKP 25 mg + TRAM 100 mg fue el que presentó el menor consumo de analgésicos de rescate frente a ambos fármacos por separado (* p < 0,001 significativa).

Efectos adversos observados tras artroplastia de cadera (Ref. 3: McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. Br J Anaesth. 2016;116(2):269-76): De los 641 pacientes aleatorizados, 27 pacientes (4,2 %) experimentaron un total de 39 reacciones adversas durante el tratamiento activo, de los cuales 16 fueron leves, 18 fueron moderados y 5 fueron graves. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (0,9 % de pacientes, seis eventos) y vómitos (0,6 % de pacientes, cuatro eventos). El grupo DKP 25 mg/TRAM 75 mg presentó una menor incidencia de reacciones adversas (2,8 % de pacientes) en comparación con el grupo DKP 25 mg (4,7 % de pacientes) y el grupo TRAM 100 mg (5,1 % de pacientes). Dos pacientes informaron un total de cinco reacciones adversas graves. Un paciente en el grupo con DKP 25 mg experimentó una úlcera duodenal. Otro paciente en el grupo DKP 25 mg/TRAM 75 mg experimentó edema periorbitario, edema facial, edema laríngeo y hematuria. Estos eventos se resolvieron el mismo día y la hematuria se resolvió en 2 días. No hubo diferencias marcadas entre los grupos de tratamiento en cuanto a los resultados de seguridad, como la frecuencia cardiaca, la presión arterial, el examen físico, el ECG de 12 derivaciones o los parámetros de seguridad del laboratorio. En conclusión, los resultados del estudio proporcionaron evidencia sólida de la eficacia de la combinación de dosis fija de DKP 25 mg/TRAM 75 mg en el tratamiento del dolor posoperatorio tras artroplastia, con un perfil de seguridad completamente en línea con el conocido previamente para ambos fármacos en monoterapia (figura 7).

Figura 8. Porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos en los diversos grupos de tratamiento en los estudios de dolor agudo posoperatorio en histerectomía abdominal y artroplastia de cadera.



DKP: dexketoprofeno trometamol 25 mg; DKP/TRAM: dexketoprofeno trometamol/tramadol hidrocloruro 25 mg/75 mg; PI: intensidad del dolor; PI-VAS: escala analógica visual de la intensidad del dolor (0-100); TRAM 100: hidrocloruro de tramadol 100 mg.

V. Conclusiones

- La evidencia publicada hasta la fecha proporciona un perfil de eficacia y tolerabilidad favorable al uso de DKP y TRAM por separado.
- La asociación de dexketoprofeno + tramadol aúna la larga experiencia de uso de DKP y TRAM, y la respuesta eficaz con un perfil de seguridad favorable que proporcionan los ensayos clínicos realizados.
- Constituye una nueva arma terapéutica para el abordaje del dolor agudo de moderado a intenso.
- Frente a Tramadol, los estudios han demostrado no sólo el mismo perfil de rapidez y eficacia, sino que el uso de Dexketoprofeno Trometamol es más seguro especialmente en poblaciones susceptibles donde el uso de un opiáceo puede desencadenar eventos adversos como náuseas, vómitos, cefaleas y mareos.
- El Dexketoprofeno/Tramadol se encuentra recomendado en varias guías de práctica clínica como las Recomendaciones sobre el Manejo del Dolor Agudo Postoperatorio en Cirugía Ambulatoria de la Asecma.
- El Dexketoprofeno/Tramadol se encuentra aprobado en varios territorios de la comunidad europea donde se encuentra autorizada la combinación (última actualización 15 Sep 2022)

También pueden acceder a través del link de la EMA:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/dexketoprofen/tramadol-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00010468/202201_en.pdf

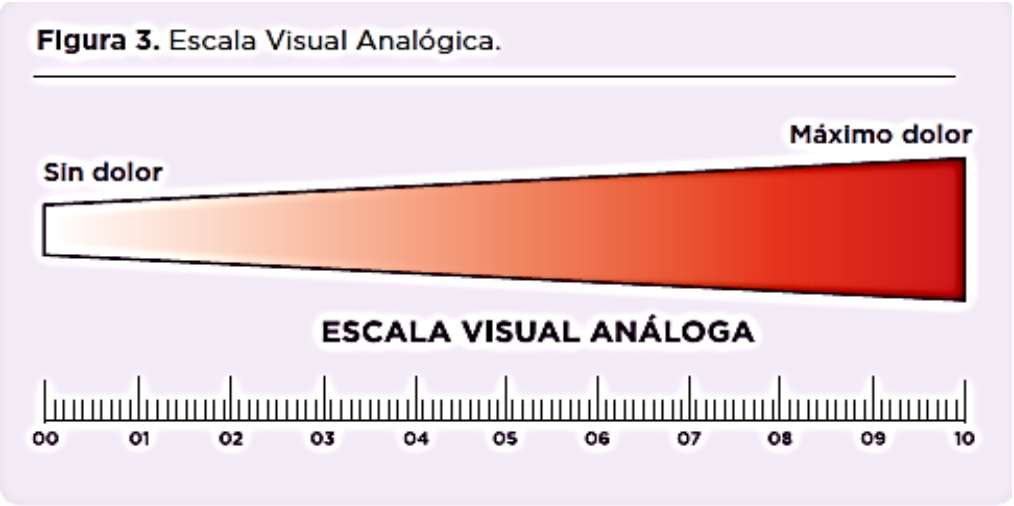
Se adjunta a demás dos ejemplos de FT aprobadas: 1) Ficha técnica de España en la Aemps (última actualización dic 2022, Ficha técnica de Francia en la Ansm (última actualización 05 Jan 2023).

Los resultados de los estudios hechos en modelos de histerectomía abdominal, artroplastia de cadera y extracción del tercer molar impactado proporcionaron evidencia sólida de la eficacia de la combinación a dosis fija de DKP 25 mg/TRAM 75 mg en el tratamiento del dolor agudo de moderado a intenso, con un perfil de seguridad completamente en línea con el conocido previamente para ambos fármacos en monoterapia.

ANEXO N ° 2

ESCALAS DE EVALUACION DEL DOLOR

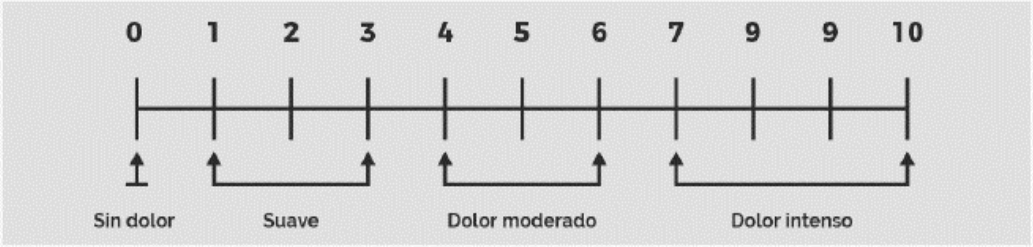
Figura 3. Escala Visual Analógica.



Tomada de: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Guia_GADO_dolor_oncologico.pdf

EN (escala numérica verbal):

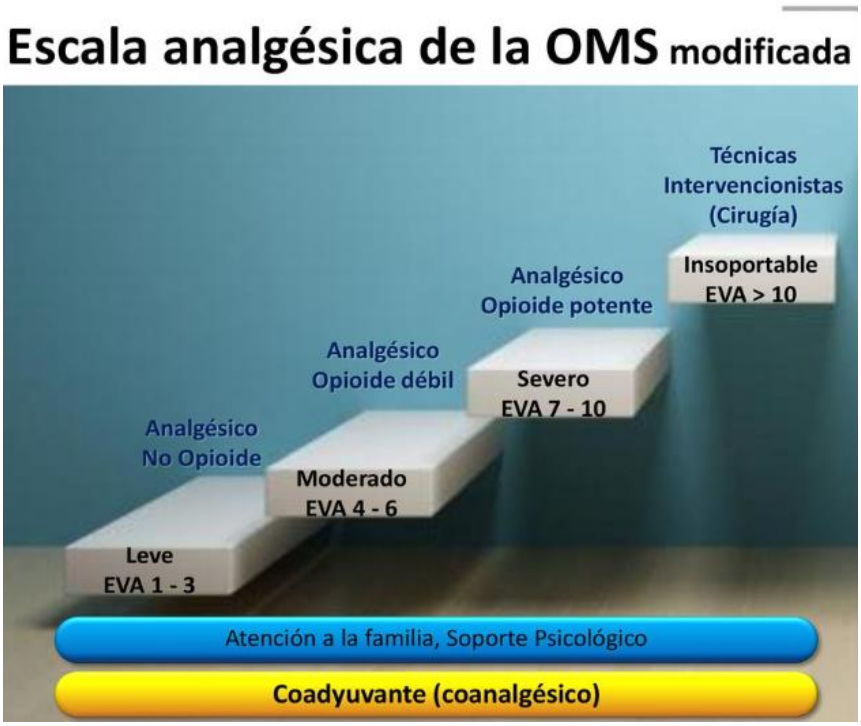
El paciente puntúa su dolor del 0 al 10, siendo 0 ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable.



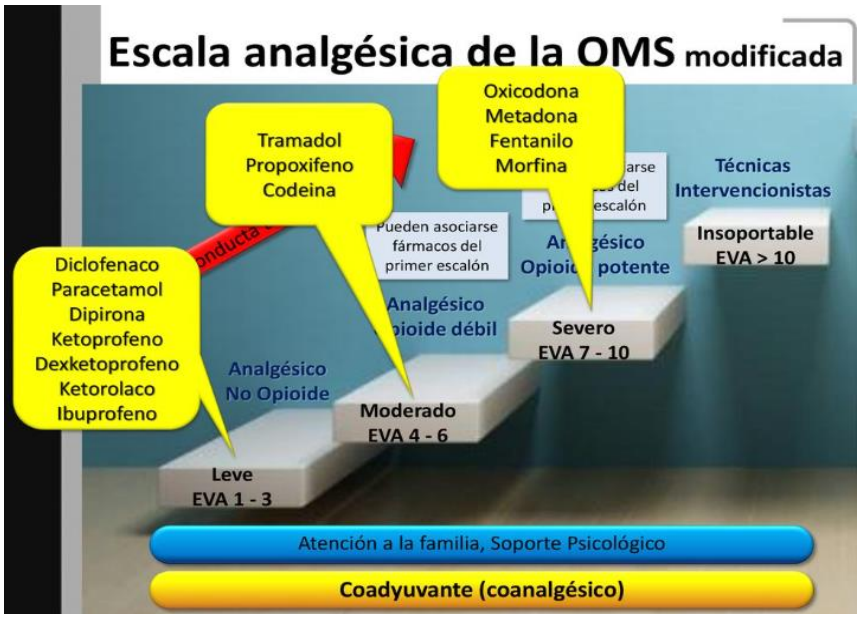
Tomada de: http//:www.comunidad.madrid.file

ANEXO Nº 3

ESCALERA ANALGESICA DE LA OMS EN COMBINACION CON OTRAS TECNICAS DE TRATAMIENTO DE DOLOR



Tomada de: https://slideplayer.es/slide/18103665/



Tomada de: https://slideplayer.es/slide/18103665/

ANEXO Nº 4

LISTA DE VERIFICACION DE CUMPLIMIENTO DEL DOCUMENTO TECNICO DE TRATAMIENTO MEDICO DEL DOLOR AGUDO NOCICEPTIVO EN PACIENTE ONCOLOGICO

Departamento: **Servicio/Área:**

Jefe de Departamento o Servicio:
Fecha:
Equipo de Supervisión:
Representante de la UFN – IREN:
Representante Dpto elaborador de DN – IREN:
Denominación de Documento Normativo:

N°	CRITERIOS A EVALUAR	N° EVALUACION 1	N	D	%
1	Desketoprofeno / Tramadol, está incluido dentro de la DIREMID en el listado de medicamentos esenciales		0	1	
2	Desketoprofeno / Tramadol, se encuentra disponible en Farmacia de IREN NORTE		0	1	
3	Se indica el medicamento a pacientes oncológicos con dolor agudo en la Unidad de terapia de dolor y medicina paliativa		0	1	
4	Verificar la correcta dispensación del medicamento por farmacia en la receta estandarizada.		0	1	
5	Evaluación de la eficacia del medicamento, según la escala visual analógica (EVA)		0	1	
	Numerador	0	cumplimiento en esta evaluación		
	Denominador	5			
	Cumplió con todos los criterios evaluables al 100%				

Hora de inicio:
Hora de Término:
Personal evaluado:

REGISTRO DE CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS
S (Sí cumple); **N** (No cumple); **NA** (No aplica).
NA se llena cuando el criterio evaluado no corresponde al nivel de complejidad de la institución evaluada. Ejemplo: unidad de cuidados intensivos en un hospital provincial

Escala de cumplimiento:
Verde (Cumple): de 90% a más.
Amarillo (cumplimiento parcial): entre 50%y 89%.
Rojo (no cumple): menos del 50%

IX. BIBLIOGRAFIA

- Rosario-Cruz Mauricio, Medina-Villaseñor Efraín A, Artiachi-de León Gabriel, Quezada-AdameIsmael, Neyra-Ortíz Elvia. Tratamiento del dolor en el paciente con cáncer. GAMO, mayo – junio 2010. Vol. 9 Núm. 3. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920110543891.

- León M, Santa-Cruz J, Martínez-Rojas S e Ibatá L. Recomendaciones basadas en evidencia para el manejo del dolor oncológico (revisión de la literatura). Volumen 42, No. 1, enero-marzo 2019. Revista Mexicana de anestesiología. Disponible en: hrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2019/cma191f.pdf.

- Sociedad española de oncología médica. Dolor en el paciente oncológico. Colección Oncovida. Disponible en: Chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/F_Oncovida_17_BAJA.pdf

- Vidal J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. Revista de la Sociedad Española del dolor. 2020. Disponible en : chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v27n4/1134-8046-dolor-27-04-00232.pdf.
- Khosravi P. Manejo del dolor oncologico.AN. MED. INTERNA (Madrid) Vol. 24, N.º 11, pp. 554-557, 2007.

- Torres L. Diagnóstico y tratamiento del dolor asociado al cáncer. Capítulo 1: Definición del dolor en el paciente con cáncer. Edición Única. Edikamed. España. 2021. Disponible en: https://seor.es/wp-content/uploads/2021/10/AAFF_Libro_DIAGNOSTICO_ASOCIADO_AL_CANCER_interactivo.pdf

- Sociedad española de médicos de atención primaria. Editorial: Comprensión actual del concepto de «dolor nociplástico». Semergen. 2019;45(6):361-363. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.05.002

- Torcal M, Ventosa S. manejo y tratamiento del dolor en cuidados paliativos. Revista clínica de medicina Familiar. 2020. España. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v13n3/1699-695X-albacete-13-03-203.pdf

- Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Pérez A, Meissner W, et al. Multimodal analgesia in moderate to severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. Curr Med Res Opin. 2017;33(6):1165-73. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/03007995.2017.1310092

- Miranda HF, Puig MM, Romero MA, Prieto JC. Effects of tramadol and dexketoprofen on analgesia and gastrointestinal transit in mice. Fundam Clin Pharmacol. 2009;23(1):81-8).

- Fernández Esplá A, García Helguera E. Tipos de dolor. En: Vidal J. (dir.) Manual de medicina del dolor. Fundamentos, evaluación y tratamiento. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. Pág 63-69. Disponible en URL: https://www.dolor.com/es-es/para-sus-pacientes/tipos-de-dolor/clasificacion-dolor.
- Casinello J. Guia Rápida: tratamiento medico de dolor oncologico. Disponible en: chrome-

extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/dolorOncologico/dolorOncologico.pdf

- Domingo V. Fisiopatología y neurobiología del dolor. En: Vidal J. (dir.) Manual de medicina del dolor. Fundamentos, evaluación y tratamiento. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. Pág 63-69. Disponible en URL: https://www.dolor.com/es-es/para-sus-pacientes/tipos-de-dolor/clasificacion-dolor.

- Dyba T, RandiG, Bray FMartos C, Giusti F Nicholson N et al. The European cancer burden in 2020. Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers Eur J Cancer 2021; 157: 308 – 347

- Lema MJ, Foley KM Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer- related neuropathic pain: The intersetion of cancer pain and neurophatic pian. Oncologist. 2010; 15Suppl2: 3-8.

- Dieguez P, Vizcaino L. Epidemiologia Epidemiología. Incidencia y prevalencia del dolor oncológico. Vidal J. (dir.) Manual de medicina del dolor. Fundamentos, evaluación y tratamiento. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. Pág 63-69. Disponible en URL: https://www.dolor.com/es-es/para-sus-pacientes/tipos-de-dolor/clasificacion-dolor.

- Ministerio de Salud. Nota de prensa: INEN advierte que el dolor es uno de los principales síntomas del paciente con cáncer. Perú. Nota de prensa. Disponible: https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/653466-inen-advierte-que-el-dolor-es-uno-de-los-principales-sintomas-del-paciente-con-cancer.

- Derry S, Cooper TE, Phillips T. Single fixed-dose oral dexketoprofen plus tramadol for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep 22;9:CD012232. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457609/pdf/CD012232.pdf

- Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Pérez A, Meissner W, et al. Multimodal analgesia in moderate to severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. Curr Med Res Opin. 2017;33(6):1165-73. https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/03007995.2017.1310092

- McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. Br J Anaesth. 2016;116(2):269-76. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718147/pdf/aev457.pdf

- Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Milleri S, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. J Headache Pain. 2015;16(1):541 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485659/pdf/10194_2015_Article_541.pdf

- Gay-Escoda, et al. Tramadol/dexketoprofen compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model (DAVID study). BMJ Open 2019;9:e023715. doi:10.1136/bmjopen-2018-023715 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6377526/pdf/bmjopen-2018-023715.pdf

- Miranda HF, Puig MM, Romero MA, Prieto JC. Effects of tramadol and dexketoprofen on analgesia and gastrointestinal transit in mice. Fundam Clin Pharmacol. 2009;23(1):81-8. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1472-8206.2008.00636.x

- Mazzei P, Milleri S, Paredes Lario I, Borràs Solé L, Creus Ragasol L, Crea A, et al. Pharmacokinetics of dexketoprofen and tramadol given in combination: an open-label, randomized, 3-period crossover study in Healthy subjects. Clin Therapeut. 2015;37(8):e124.https://www.crc.vr.it/Documents/Poster/EACPT_DextraPK_Final_11Jun2015.pdf

- Lanier RK, Lofwall MR, Mintzer MZ, Bigelow GE, Strain EC. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. Psychopharmacology (Berl). 2010;211(4):457-66. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3028382/pdf/nihms255273.pdf

- Inciardi JA, Cicero TJ, Munoz A, Adams EH, Geller A, Senay EC, et al. The diversion of Ultram, Ultracet, and generic tramadol HCL. J Addict Dis. 2006;25(2):53-8. https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1300/J069v25n02_08?needAccess=true

- Recomendaciones sobre el Manejo del Dolor Agudo Postoperatorio en Cirugía Ambulatoria de la Asecma. http://www.asecma.org/Documentos/Blog/Guia_DAP.pdf

- Aprobación de la asociación de Tramadol/Dexketoprofeno para el manejo del dolor agudo moderado a grave por la EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/dexketoprofen/tramadol-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00010468/202201_en.pdf

- Ficha Técnica española por la Aemps de la asociación Dexketoprofeno/Tramadol. Febrero 2020

- Ficha Técnica francesa por la Ansm de la asociación Dexketoprofeno/.Tramadol. marzo 2020.