



## INFORME TÉCNICO Nº 11-2012

Ketoprofeno 100 mg inyectable

### I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado	: Ketoprofeno 100 mg inyectable
Indicación/Condición Clínica	: Tratamiento del dolor de diversa etiología

### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

El dolor es considerado una realidad ineludible ligada al acto quirúrgico y al periodo postoperatorio.

La necesidad del adecuado tratamiento del dolor postoperatorio engloba una serie de discusiones sobre cuál es el mejor medicamento para ser utilizado en el tratamiento del dolor moderado a severo. El tratamiento actual del dolor postoperatorio continúa siendo insuficiente y se sabe que las vías habituales de administración de los analgésicos presentan múltiples inconvenientes e incluso algunos métodos y fármacos analgésicos pueden presentar problemas aún mayores que el dolor mismo.<sup>1</sup>

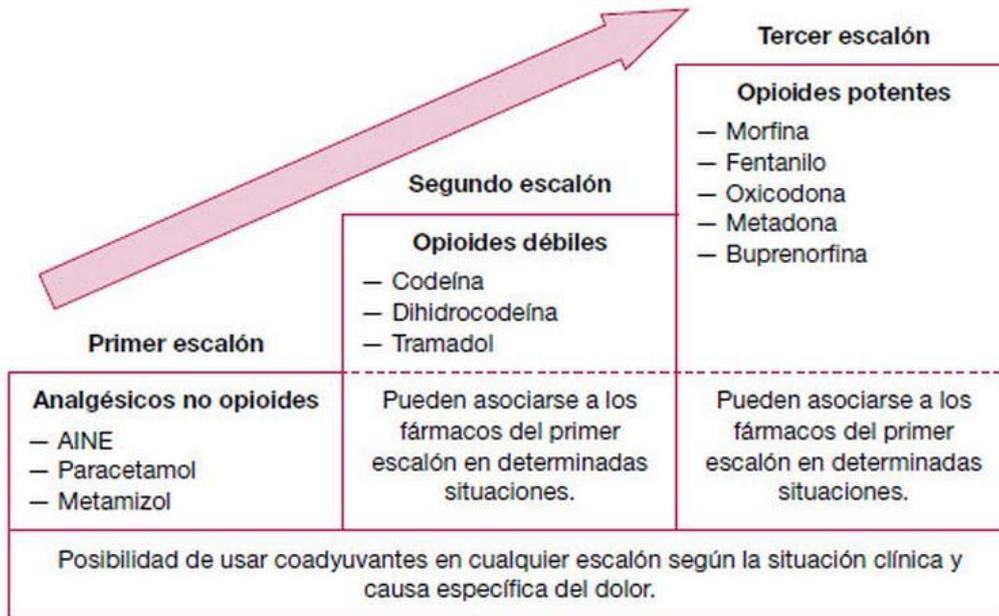
Durante décadas, se suspendió la analgesia para los pacientes con dolor abdominal agudo hasta establecer un diagnóstico definitivo por temor a que se ocultara los síntomas, alterase los hallazgos físicos o en última instancia, retardase el diagnóstico y el tratamiento de una afección quirúrgica. Existen diversas barreras en la determinación del uso apropiado de la analgesia en pacientes con dolor abdominal agudo. Las más importantes son: la ausencia de datos adecuados basados en la evidencia, discordancia entre la percepción del dolor por los médicos y sus pacientes y la preocupación por el diagnóstico quirúrgico equivocado una vez administrada la analgesia. A pesar de los adelantos fisiológicos y del progreso reciente en el alivio del dolor, la analgesia temprana para los pacientes con dolor abdominal agudo no es un tratamiento convencional. Los estudios recientes indican que la analgesia temprana y eficaz aún en el abdomen agudo, no interfiere con el diagnóstico e incluso facilita el examen inicial; en este caso se pueden considerar diversas modalidades de analgesia. La administración temprana de analgesia a los pacientes con dolor abdominal agudo puede aliviar considerablemente el dolor y no dificulta el diagnóstico, que incluso puede verse facilitado a pesar de la menor intensidad de los signos físicos.<sup>2</sup>

La escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sido aplicada universalmente aunque no ha sido evaluada mediante ensayo clínico aleatorizado (ECA).

<sup>1</sup> MINSA-DIGEMID. Informe Técnico Nº 002-2007. Clonixinato de Lisina 200mg/4ml Amp. Clonixinato de Lisina 100mg/2ml Amp.

<sup>2</sup> Manterola C. Astudillo P. Losada H. Pineda V. Sanhueza A. Vidal M. Analgesia para los pacientes con dolor abdominal agudo. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2 UPDATE SOFTWARE.

Con su uso se puede conseguir un porcentaje de alivio del dolor del 45% - 100%. Algunos autores proponen añadir un cuarto escalón a la escalera analgésica de la OMS en caso de persistencia del dolor a pesar del uso correcto de la escalera, y comprendería técnicas instrumentales, como la administración epidural de opioides, bloqueos simpáticos y otras técnicas de analgesia quirúrgica.

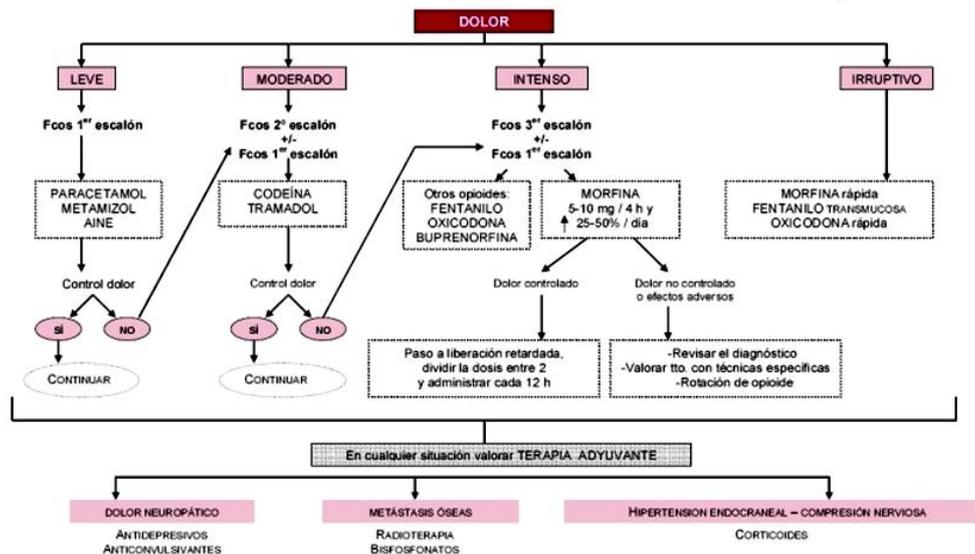


Escalera analgésica de la OMS modificada

Los AINE y el paracetamol se han mostrado eficaces frente al placebo. No existen diferencias entre los distintos AINE. Los AINE son la primera opción en el dolor de etiología ósea y en las metástasis óseas.

En el tercer escalón, morfina es el fármaco de elección. Oxycodona, metadona y fentanilo no son más eficaces que morfina. Metadona tiene una vida media larga, con el riesgo de acumulación, y una gran variabilidad en la respuesta, lo que dificulta su dosificación. Fentanilo tiene la ventaja de la administración en forma de parches transdérmicos lo que permite su utilización en caso de dificultades para la deglución, problemas de cumplimiento o por preferencias de los pacientes. Su efecto dura 72 horas; ello dificulta los ajustes de dosis, por lo que no se recomienda en el caso de dolor inestable ni se recomienda iniciar su uso en los últimos días de la vida. Buprenorfina puede administrarse por vía oral, parenteral y transdérmica. Existe menos evidencia sobre su uso y no ha sido evaluada frente a otros opioides.<sup>3</sup>

<sup>3</sup> Ministerio de Sanidad y Consumo España. Guía de la Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Versión resumida 2008 [En línea]. [Fecha de consulta: Febrero 2012]. URL disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_428\\_Paliativos\\_Osteba\\_resum.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_428_Paliativos_Osteba_resum.pdf)



Algoritmo del tratamiento del dolor en cuidados paliativos

Ketoprofeno es un AINE derivado del ácido arilcarboxílico, perteneciente al grupo de los propiónicos. El principal mecanismo de acción del ketoprofeno es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), conduciendo a un bloqueo de la biosíntesis de las prostaglandinas (PGs). Este mecanismo explica las propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas del ketoprofeno. Otras acciones contribuyen a reforzar estos efectos, como el antagonismo de la bradicinina, la agregación plaquetaria y la estabilización de las membranas liposomales.

A nivel periférico, el ketoprofeno, actúa disminuyendo el dolor mediante un potente efecto antiinflamatorio relacionado con la inhibición de la COX, y por lo tanto, la biosíntesis de las PGE2, ya que como tal es una sustancia que no generan dolor por sí misma, pero sensibilizan los nociceptores de las terminaciones nerviosas a la acción de las sustancias algógenas, como la bradicinina, que se vuelven susceptibles de desencadenar sensaciones dolorosas a partir de ciertos estímulos. A nivel central, el ketoprofeno actúa en la disminución del dolor al atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica, debido a su gran liposolubilidad.

El efecto analgésico del ketoprofeno sugiere además un efecto central directamente a nivel espinal o suprasegmentario. Sin embargo, el efecto analgésico del ketoprofeno no es tan solo por una acción inhibitoria de las PGs centrales o periféricas, se han demostrado también actúa sobre la síntesis y la actividad de otras sustancias neuroactivas que se supone tienen un papel fundamental en la aparición del influjo nociceptivo en el asta posterior de la médula espinal. El ketoprofeno estimula la actividad de una enzima hepática, la triptófano 2,3 dioxigenasa (TOD), y se sabe que las variaciones de esta enzima poseen un efecto directo sobre la formación del ácido quinurénico a nivel del SNC, siendo este ácido un potente antagonista del receptor de ácido N-metil-D-aspartato (NMDA). Mediante esta acción, el ketoprofeno parece poseer la capacidad de bloquear específicamente los receptores NMDA, evitando la despolarización de los canales iónicos y aliviando el dolor. El conocimiento de las bases fisiológicas del dolor ha permitido su tratamiento de forma integral para controlar y minimizar los eventos asociados a la respuesta dolorosa, tales como los afectivos, cognitivos, de comportamiento y socioculturales. Las diferentes sociedades científicas han identificado el manejo del dolor



como una prioridad de estudio, tanto para la reducción de estancia intrahospitalaria, como en la disminución de los costos que resulta en bienestar integral para el paciente.<sup>4</sup>

## 1. EFICACIA

- Ketoprofeno no está considerado en la 17<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de las Salud
- En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales se cuenta con medicamentos para uso parenteral para el tratamiento del dolor
- La Food and Drug Administration (FDA) aprueba Ketoprofeno en las siguientes presentaciones:
  - Cápsula de liberación prolongada; ORAL: 100 mg; 150 mg, 200 mg
  - Cápsula; ORAL: 25 mg; 50 mg, 75 mg
  - Comprimido; ORAL: 12.5 mg
- La FDA autoriza ketoprofeno para las siguientes indicaciones:
  - Fiebre
  - Osteoartritis
  - Dolor
  - Dismenorrea primaria
  - Artritis reumatoide
- La European Medicines Agency (EMA) no autoriza el uso de ketoprofeno para uso en humanos, solo Portugal (país de la comunidad europea) autoriza el uso de ketoprofeno en las siguientes presentaciones:
  - 100 mg/2ml inyectable
  - 100 mg Capsulas
  - 25 mg/g gel
  - 10 mg supositorio
- No hay información en las guías clínicas sobre el uso de ketoprofeno inyectable: AGREE, NICE, NZGC, SIGN, Health Service Technology Assessment, Australian Government Health, Monash Institute Of Health Services Research, Wessex Institute University Of Southampton, National Guideline Clearinghouse, Uk Clearinghouse On Health Outcomes, NHS, Confederation, Rand Health Program, St George's hospital medical school, Guideline Appraisal Project, Group Health Northwest, E-Guidelines, Clinical Practice Guidelines University Of California, CMA E-Practice Tools, AHRQ, Alberta Medical Association Clinical Practice, Guidelines, Cancer Care Ontario, ICSI.
- Bartolucci y Col. En un ensayo clínico controlado y aleatorizado de ketoprofeno para el tratamiento del dolor en pacientes adultos con anemia de células falciformes con crisis vaso-oclusivas. Los pacientes (n=52) se asignaron aleatoriamente para recibir

<sup>4</sup> Álvarez R, Manrique L. Infusión continua de Fentanil-Ketoprofeno en Analgesia Postoperatoria de Cirugía Mayor: Estudio cuasiexperimental. Anestesi en Mexico Vol. 17 No 3 2005



en conjunto con morfina por vía intravenosa, una infusión continua de ketoprofeno (300 mg/día durante dos días) o solución salina fisiológica como placebo, con una bomba de jeringa programable, a continuación, 100 mg de ketoprofeno por vía oral (100 mg cada 8 horas) o placebo durante los próximos 3 días, lo que permitió comparar las presentaciones de ketoprofeno con el placebo en el transcurso de 5 días, en el tratamiento adyuvante se ha estandarizado incluso el reposo en cama, la reposición de líquidos con la infusión de glucosa al 5% (50 ml/kg/día, 3L), agua alcalina por vía oral (1L/día), ácido fólico (20 mg/día), y, analgesia con morfina por vía intravenosa. Se obtienen los siguientes resultados:

- Pruebas de calidad moderada de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de un total de 52 pacientes, no mostró diferencias significativas en la Escala Analógica Visual (EAV) y en las clasificaciones categóricas del dolor de hasta 5 días después del tratamiento entre el grupo de ketoprofeno por vía intravenosa y el grupo placebo.
- Pruebas de calidad moderada de un ECA de un total de 52 pacientes no mostró diferencias significativas en la mediana de la dosis de morfina por vía intravenosa entre el grupo de ketoprofeno y el grupo de placebo.
- Pruebas de calidad moderada de un ensayo clínico de 52 pacientes no mostró diferencias significativas en la duración del episodio doloroso entre el grupo de ketoprofeno por vía intravenosa y el grupo placebo.
- Pruebas de calidad moderada de un ensayo clínico de un total de 52 pacientes mostró que los tipos y frecuencia de eventos adversos fueron similares para los dos grupos.

Los efectos secundarios se registraron diariamente por el médico tratante durante toda la estancia hospitalaria y en la consulta de seguimiento de 14 días después del alta.

En conclusión, sobre la base de los resultados de los ensayos a pesar de ser bien tolerado, el ketoprofeno no tuvo eficacia significativa en el tratamiento del dolor en la enfermedad de células falciformes que requieren hospitalización por crisis vaso-oclusiva.<sup>5</sup>

- El-Dawlatly A. et al. En un estudio prospectivo aleatorizado y doble ciego, se evaluó el dolor en 40 pacientes después de una simpatectomía toracoscópica bajo anestesia general para el tratamiento de hiperhidrosis palmar. Los pacientes fueron asignados en 4 grupos, el grupo 1 recibió vía intramuscular 1,5 mg/kg de peso corporal de petidina al final de la cirugía. El grupo 2 recibió ketoprofeno 100 mg vía intramuscular al final de la cirugía. El grupo 3 recibió vía intrapleural 0,4 ml/kg de peso corporal de bupivacaina al 0.5%. El grupo 4 recibió una combinación de 100 mg de ketoprofeno intramuscular más bupivacaina (0.4 ml/kg) vía intrapleural. El dolor se evaluó utilizando la escala numérica de calificación del dolor de 11 puntos, en siete diferentes intervalos, primero inmediatamente después de la admisión a la unidad de cuidados post-anestesia, luego cada 2 horas durante las próximas 8 horas, y las otras evaluaciones luego de las 12 y 24 horas. El dolor fue evaluado en

<sup>5</sup> Bartolucci Pablo. El Murr T. et al. A Randomized, controlled clinical trial of ketoprofen for sickle-cell disease vaso-occlusive crises in adults. Blood, October 2009. Volume 114, Number 18. Washington DC.



reposo, durante la inspiración profunda y al toser. El puntaje de la escala numérica fue de 3.2, 2.4, 3 y 7 en los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente, los autores concluyen indicando que la combinación de bupivacaina (intrapleural) más ketoprofeno (intramuscular) proporcionó una analgesia superior en comparación con los otros grupos. Se necesitan más estudios sobre muestras de mayor tamaño para confirmar los resultados.<sup>6</sup>

## 2. SEGURIDAD

### - Ketoprofeno (advertencias)<sup>7</sup>:

Riesgo Cardiovascular.- Posible aumento del riesgo de graves (ocasionalmente mortales) eventos tromboticos cardiovasculares, por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cardiovascular; el riesgo puede aumentar con la duración del uso. Las personas con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular pueden estar en mayor riesgo.

Riesgo Gastrointestinal.- Aumento del riesgo de graves (ocasionalmente mortales) eventos gastrointestinales, por ejemplo sangrado, ulceración, perforación del estómago o el intestino). Eventos gastrointestinales graves pueden ocurrir en cualquier momento y no pueden ser precedidas por signos y síntomas. Individuos geriátricos están en mayor riesgo de acontecimientos gastrointestinales graves.

La dosis máxima recomendada es de 100 mg por día en pacientes con insuficiencia hepática y con concentraciones séricas de albúmina <3.5 g/dl.

En insuficiencia renal leve, la dosis máxima recomendada es de 150 mg al día.

En insuficiencia renal grave (TFG <25 ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> o en etapa terminal de insuficiencia renal). La dosis máxima recomendada es de 100 mg al día.

### - Uptodate<sup>8</sup> indica que las reacciones adversas más significativas (>10%) que se presentan con ketoprofeno son:

- Dispepsia (11%)
- Pruebas de función hepática anormales ( 15%)

Poco significativas (1% a 10%):

- Edema periférico (2%)
- Dolor de cabeza (3% a 9%), depresión, mareos (> 1%)
- Sueño, insomnio, malestar, nerviosismo, somnolencia
- Rash (>1%)
- Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas (3% a 9%)
- Sangrado gastrointestinal, úlcera péptica (>2%)
- Anorexia, estomatitis, vómitos (>1%)
- Disfunción renal (3% a 9%)

<sup>6</sup> El-Dawlatly A. et al. Pain relief following thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: a prospective randomised double-blind study. Middle East journal of anesthesiology 2008 Feb 19 4, 757 (757-65)

<sup>7</sup> American College of Physicians. Ketoprofen (Sustemic). ACP PIER®: The Physicians' Information and Education Resource. [En línea]. [Fecha de consulta: Marzo 2012]. URL disponible en: <http://pier.acponline.org/index.html>

<sup>8</sup> Ketoprofen Drug Information . UpToDate® . [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2012]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- Entre los efectos adversos más frecuentes están los gastrointestinales (GI), sin embargo son de menor frecuencia que los registrados con la aspirina. Está asociado con alteración de la función plaquetaria (el que tiene mayor impacto de esta familia es el naproxeno). Es por este efecto que se recomienda su uso al final de la cirugía.<sup>9</sup>
- Wen-yi Shau et al. En un artículo de revisión evaluaron el riesgo de hospitalización por infarto agudo de miocardio, asociado al uso por vía oral y parenteral de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El estudio se realizó con casos cruzados utilizando la base de datos del Seguro Nacional de Salud de Taiwán 2006. Según este artículo, 8354 pacientes hospitalizados por IAM cumplieron con los criterios del estudio. Fueron seleccionados 14 AINEs orales y 3 AINEs parenterales. En conclusión la revisión evidenció la tendencia de aumento de riesgo de IAM con el uso actual de algunos AINEs. En el estudio se observó que el riesgo mayor de IAM se asoció con el uso de AINEs parenterales. Los médicos prescriptores y el público en general deben tener cuidado con el posible riesgo de IAM cuando se utilizan AINEs.<sup>10</sup>

### 3. COSTOS

Medicamento	Dosis Diaria (mg) máxima	Unidades	Costo/Unidad S/.	Costo/Dosis/día S/.	Δ de Costos
Diclofenaco 25 mg/ml	150 <sup>11</sup>	2	0.27 <sup>12</sup>	0.54	6.06
Ketoprofeno 100 mg IV	300 <sup>13</sup>	3	2.20 <sup>14</sup>	6.60	
Tramadol 50 mg/ml	300 <sup>15</sup>	6	1.10 <sup>16</sup>	6.60	

<sup>9</sup> Agurto M. Analgésicos no Opioides en dolor Postoperatorio Pediátrico. Revisiones Bibliográficas. Boletín el Dolor 14: 33-38, 2005 Chile.

<sup>10</sup> Wen-Yi Shau et al. Research article: Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. BMC Cardiovascular Disorders 2012, 12

<sup>11</sup> Voltaren® 25 mg/ml. Novartis. British National Formulary (BNF) [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2012]. URL disponible en: [http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/5208.htm#\\_5208](http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/5208.htm#_5208)

<sup>12</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Ejercito Peruano 09/09/2011. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2012]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>13</sup> Profenid 100 mg®. Sanofi-Avnetis del Perú S.A. Colegio de Odontólogos del Perú [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2012]. URL disponible en: <http://www.col.org.pe/biblio/plm/PLM/productos/52982.htm>

<sup>14</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Ejercito Peruano 09/09/2011. [Internet]. [Fecha de consulta: Marzo 2012]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>15</sup> Tramal® Biblioteca Virtual de Salud URL disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe>

<sup>16</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD 14/06/2011. [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2012]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>



## CONCLUSIÓN

- Ketoprofeno es un AINE derivado del ácido arilcarboxílico, perteneciente al grupo de los propiónicos, actúa disminuyendo el dolor mediante un potente efecto antiinflamatorio relacionado con la inhibición de la COX. A nivel central el ketoprofeno actúa en la disminución del dolor al atravesar rápidamente la barrera hematoencefálica, debido a su gran liposolubilidad.
- Ketoprofeno se encuentra aprobado por la FDA en cápsulas de liberación prolongada, cápsulas y comprimidos, para el tratamiento de la fiebre, osteoartritis, dolor, dismenorrea primaria y artritis reumatoidea.
- La EMA no autoriza el uso de ketoprofeno en ninguna de sus formas farmacéuticas para uso humano.
- No se encontró información en del uso de ketoprofeno en la forma farmacéutica de inyectable en las guías clínicas: AGREE, NICE, NZGC, SIGN, Health Service Technology Assessment, Australian Government Health, Monash Institute Of Health Services Research, Wessex Institute University Of Southampton, National Guideline Clearinghouse, UK Clearinghouse On Health Outcomes, NHS, Confederation, Rand Health Program, St George's Hospital Medical School, Guideline Appraisal Project, Group Health Northwest, E-Guidelines, Clinical Practice Guidelines University Of California, CMA E-Practice Tools, AHRQ, Alberta Medical Association Clinical Practice, Guidelines, Cancer Care Ontario, ICSI.
- Ketoprofeno no está considerado en la 17<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud
- En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales se cuenta con medicamentos para uso parenteral para el tratamiento del dolor.
- Durante la revisión de artículos científicos no se ha identificado suficiente evidencia que justifique el uso de ketoprofeno en inyectable (vía intramuscular y endovenoso).
- Entre los efectos adversos más frecuentes están los gastrointestinales, por ejemplo sangrado, ulceración, perforación del estómago o el intestino. Estos eventos gastrointestinales graves pueden ocurrir en cualquier momento y pueden no ser precedidos por signos y síntomas. Los pacientes geriátricos están en mayor riesgo de acontecimientos gastrointestinales graves.
- La diferencia de costo diario entre diclofenaco 25 mg/ml y ketoprofeno 100 mg es de S/. 6.06 por paciente.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición de ketoprofeno 100 mg inyectable para el tratamiento de procesos dolorosos de diversa etiología, no se encuentra justificado debido a que no existe información científica



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ  
"Año de la Integración Nacional y el Reconocimiento de Nuestra  
Diversidad"

suficiente que respalde su utilización y porque existen en el PNUME  
alternativas más costo-efectivas.

Lima, 30 de Julio del 2012

MCN/SVL/JSR/jsr