(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 646 226**

(51) Int. CI.:

A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/724 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2012 PCT/US2012/047453**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.01.2013 WO13013076**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2012 E 12814382 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2734212**

(54) Título: **Composiciones que comprenden diclofenaco para el tratamiento del dolor posoperatorio**

(30) Prioridad:

20.07.2011 US 201161509886 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.12.2017

(73) Titular/es:

HOSPIRA, INC. (100.0%)
275 North Field Drive
Lake Forest, IL 60045-2579, US

(72) Inventor/es:

LACOUTURE, PETER;
GARCIA DE ROCHA, MARCELO y
CARR, DANIEL, B.

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden diclofenaco para el tratamiento del dolor posoperatorio

El objeto dado a conocer actualmente se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del dolor moderado e intenso mediante la administración de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable formulada con hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD).

Antecedentes de la invención

Los opioides se usan comúnmente para el tratamiento del dolor, pero este tipo de fármacos tiene importantes efectos perjudiciales. La excesiva dependencia en los opioides para la analgesia posoperativa puede aumentar la morbilidad debido a los efectos secundarios relacionados con la dosis y debido a la posibilidad de un desarrollo rápido de tolerancia aguda e hiperalgesia.

Recientemente, la analgesia multimodal, en la que se combina un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con un opioide, se ha convertido en la práctica clínica convencional para el control del dolor postoperatorio de moderado a intenso. La analgesia multimodal da como resultado un menor consumo de opioides, y consecuentes disminuciones en las náuseas, vómitos y sedación posoperatorios.

Los AINE son esenciales para la gestión del dolor postoperatorio agudo. Esto es especialmente cierto en el contexto de la cirugía “rápida”, que combina anestesia epidural o local, técnicas mínimamente invasivas, control óptimo del dolor y rehabilitación posoperatoria agresiva, para mejorar significativamente la recuperación y reducir la morbilidad. La mayoría de las cirugías que se realizan en la actualidad son ambulatorias o se realizan en estancias cortas. El dolor no aliviado puede retrasar el alta del paciente, y es un motivo común de admisiones no planeadas y readmisiones.

A menudo se prefieren AINE parenterales cuando los pacientes no pueden tolerar o son incapaces de tomar medicaciones orales y cuando requieren una aparición de analgesia rápida. La anestesia multimodal es importante para acelerar las altas y reducir los efectos secundarios relacionados con los opioides en cirugía rápida. Una reciente revisión sistemática concluyó que solamente los AINE y la ketamina disminuyen la intensidad de dolor postoperatorio al tiempo que reducen los requisitos simultáneos de opioides. Véase Liu *et al.* Anesth. Analg. 104(3): 689-702 (2007).

No todos los AINE son eficaces para el dolor de moderado a intenso, y no todos los AINE pueden conseguir reducciones clínicamente significativas en los requisitos de opioides. Algunas formulaciones de acetaminofeno y AINE requieren preparación y/o infusión lenta de cada dosis. El ketorolaco es uno de los analgésicos no narcóticos inyectables más comúnmente usados en Norteamérica. El ketorolaco, aunque eficaz como agente único administrado mediante bolo rápido intravenoso (i.v.), interfiere con la agregación plaquetaria e incrementa el riesgo de hemorragia hasta tal punto que una reducción de la dosis es obligatoria en poblaciones en riesgo tales como los de edad avanzada.

El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo muy conocido (“AINE”) usado en el dolor agudo y crónico tanto en formas de dosificación parenterales como orales. Las dosis orales oscilan entre 100-200 mg/día, mientras que las dosis parenterales oscilan entre 75-150 mg/día (1-2 mg/kg/día) mediante o bien infusión o bien dosis intermitentes (divididas). Se conoce bien la toxicidad de formas orales y parenterales de diclofenaco, siendo los acontecimientos adversos gastrointestinales, hemorrágicos, renales, hepáticos, cardiovasculares y alérgicos (alergia dérmica severa y anafiláctica) los más significativos.

Una formulación de diclofenaco actualmente aprobada es Voltarol™, una forma inyectable de diclofenaco. El uso de este producto está limitado por los requisitos de preparación y administración que incluyen dilución, tamponamiento con disolución de bicarbonato de sodio, inestabilidad y consecuente necesidad de administración inmediata tras la preparación, oscilando los tiempos de administración entre 30 minutos y 2 horas. La mala solubilidad de diclofenaco ha limitado el uso parenteral de Voltarol™ con respecto al uso intramuscular (i.m.) y/o administración i.v. lenta de producto diluido (diluyente de 100-500 ml). Además, esta formulación emplea disolventes orgánicos, tales como propilenglicol y alcohol bencílico, con el fin de aumentar la solubilidad de diclofenaco. Cada uno de estos excipientes es un irritante vascular conocido y puede provocar dolor tras la inyección.

Los documentos U.S. 5.679.660 y U.S. 2005/0238674 A1, dan a conocer formulaciones novedosas de diclofenaco con hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD). Estas formulaciones permiten una preparación más concentrada y, por tanto, administración intravenosa rápida.

El documento WO2009/089269 da a conocer métodos de tratamiento del dolor al tiempo que se minimizan los efectos sobre la función plaquetaria que incluyen la etapa de administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de diclofenaco y una beta-ciclodextrina.

El documento US2007/232566 da a conocer una composición farmacéutica que contiene una dosis unitaria de un compuesto de diclofenaco eficaz para inducir analgesia; y un compuesto de beta-ciclodextrina; en la que la dosis del

compuesto de diclofenaco es menor de 10 mg.

El documento EP1574221 da a conocer disoluciones acuosas parenterales estables que comprenden o bien (a) diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable y una ciclodextrina, o bien (b) un complejo de inclusión de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable y una ciclodextrina, o una mezcla de (a) y (b), que son adecuadas para la administración intramuscular e intravenosa.

Sigue existiendo la necesidad en la técnica de una formulación de AINE eficaz a dosis bajas para evitar efectos tóxicos y de que sea adecuada para la administración a poblaciones de alto riesgo que requieren regímenes de dosificación especializados. Tales poblaciones incluyen, pero no se limitan a pacientes de edad avanzada, pacientes obesos y pacientes con cáncer. También existe la necesidad de un AINE que sea eficaz para tratar el dolor intenso así como el dolor moderado y para reducir la necesidad de tratamiento con opioides. Además, sería ventajoso proporcionar un AINE con al menos la misma eficacia en el tratamiento del dolor que el ketorolaco, pero con menos efectos secundarios.

El objeto dado a conocer actualmente surge, en parte, del descubrimiento de que una formulación parenteral de diclofenaco de sodio con beta-ciclodextrina puede tratar el dolor posoperatorio y el dolor oncológico de moderado a intenso. El objeto dado a conocer actualmente también surge del descubrimiento de que dosis de diclofenaco por debajo de las dosis mínimas aprobadas son tanto eficaces como seguras en poblaciones de pacientes especializadas.

Sumario de la invención

El objeto dado a conocer actualmente proporciona una composición farmacéutica que comprende 50 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable; e hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD); para su uso en el tratamiento del dolor posoperatorio de moderado a intenso evaluado mediante una escala analógica visual (EVA), que resulta de cirugía ortopédica en un mamífero que tiene insuficiencia hepática o renal, en la que la composición está destinada para administración parenteral, en la que el dolor de moderado a intenso es una intensidad de dolor de ≥ 50 mm en una EVA de 1-100 mm.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un objeto dado a conocer actualmente que proporciona una composición farmacéutica que comprende 50 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable; e hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD); para su uso en el tratamiento del dolor posoperatorio de moderado a intenso evaluado mediante una escala analógica visual (EVA), que resulta de cirugía abdominal o pélvica en un mamífero que tiene insuficiencia hepática o renal, en el que la composición está destinada para administración parenteral, en el que el dolor de moderado a intenso es una intensidad de dolor ≥ 50 mm en una EVA de 1-100 mm.

Puede proporcionarse alivio del dolor al mamífero en el plazo de aproximadamente diez minutos después de la administración. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica está destinada a administrarse con una cantidad de medicación de rescate. La cantidad de medicación de rescate puede reducirse en al menos aproximadamente el 40% dentro de un periodo de tiempo seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 24 horas tras la administración, aproximadamente 48 horas tras la administración, aproximadamente 72 horas tras la administración, aproximadamente 96 horas tras la administración y aproximadamente 120 horas tras la administración.

La descripción también da a conocer un método de tratamiento del dolor posoperatorio que resulta de cirugía abdominal o pélvica en un mamífero, en el que el método comprende administrar parenteralmente al mamífero que lo necesita una composición farmacéutica de aproximadamente 50 mg o menos de un compuesto de diclofenaco y un compuesto de beta-ciclodextrina. En una realización específica, el mamífero es un sujeto humano que pesa al menos aproximadamente 210 libras (95 kg). En una realización, el mamífero tiene un alto riesgo de sufrir una reacción adversa a la analgesia. En realizaciones particulares, el mamífero es un sujeto humano que tiene aproximadamente 65 años de edad o más. En realizaciones particulares, el mamífero padece dolor de moderado a intenso.

En una realización, la composición farmacéutica comprende 37,5 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En otra realización, la composición farmacéutica comprende 18,75 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 9,375 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el objeto dado a conocer actualmente proporciona una composición farmacéutica que comprende 37,5 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable.

Descripción de las figuras

La figura 1 representa una representación gráfica de la suma media de las diferencias de intensidad del dolor a lo largo del tiempo. Las formulaciones sometidas a prueba incluyen placebo (barra gris oscuro), ketorolaco (barra gris

claro) y diclofenaco (barra negra). "*" representa que el valor de P es < 0,0001 frente a placebo.

La figura 2 representa la cantidad acumulada de medicación de rescate administrado a lo largo del tiempo. Las formulaciones sometidas a prueba incluyen placebo (barra gris oscuro), ketorolaco (barra gris claro) y diclofenaco (barra negra). "*" representa que el valor de P es < 0,0001 frente a placebo. "#" representa que el valor de P es < 0,05 frente a ketorolaco.

La figura 3 representa el porcentaje de sujetos en cada grupo de tratamiento que no requirieron medicación de rescate a lo largo del tiempo. Las formulaciones sometidas a prueba incluyen placebo, ketorolaco y diclofenaco.

La figura 4 representa la evaluación global del paciente en la última valoración. El gráfico muestra el porcentaje de pacientes totales que expresan evaluaciones de "excelente", "muy bueno", "bueno", "aceptable" y "malo" para cada uno de placebo, ketorolaco y diclofenaco.

La figura 5 representa la cantidad media de morfina de rescate administrada (mg) al día tras la cirugía durante los tres primeros días para cada uno de placebo, ketorolaco, 18,75 mg de diclofenaco y 37,5 mg de diclofenaco.

La figura 6 representa la línea de tiempo del estudio en el ejemplo 10.

La figura 7 representa la distribución de pacientes en los grupos de estudio y los motivos para la retirada del estudio en el ejemplo 10.

La figura 8 representa una representación gráfica de la suma media de las diferencias de intensidad del dolor a lo largo del tiempo en el ejemplo 10. Las formulaciones sometidas a prueba incluyen placebo, ketorolaco 30 mg, diclofenaco 18,75 mg, y diclofenaco 37,5 mg.

La figura 9 representa la cantidad media de morfina de rescate administrada a lo largo del tiempo en el ejemplo 10. Las formulaciones sometidas a prueba incluyen placebo, ketorolaco 30 mg, diclofenaco 18,75 mg, y diclofenaco 37,5 mg.

La figura 10 representa la distribución de pacientes aleatorizados en el ejemplo 11.

La figura 11 representa la evaluación global del paciente en la última evaluación en el ejemplo 11. El gráfico muestra el porcentaje de pacientes totales que expresan evaluaciones de "excelente", "muy bueno", "bueno", "aceptable" y "malo" para cada uno de placebo, ketorolaco y diclofenaco.

La figura 12 representa una representación gráfica de la suma media de las diferencias de intensidad del dolor a lo largo del tiempo en el ejemplo 11. Las formulaciones sometidas a prueba incluyen placebo (barra gris oscuro), ketorolaco (barra gris claro) y diclofenaco (barra negra). "*" representa que el valor de P es < 0,05 frente a placebo. "#" representa que el valor de P es < 0,05 frente a ketorolaco.

Las figuras 13A y B representan la eficacia de ketorolaco en pacientes de edad avanzada de alto riesgo a lo largo del tiempo en comparación con la del placebo y diclofenaco tal como se muestra en el ejemplo 11. La figura 13A representa el porcentaje de pacientes que lograron al menos el 30% de reducción en la intensidad del dolor en todos los tratamientos. Las formulaciones sometidas a prueba incluyen placebo (barra gris oscuro), ketorolaco (barra gris claro) y diclofenaco (barra negra). "*" representa el valor de P es < 0,05 frente a placebo. La figura 13B representa la cantidad media de medicación de rescate por tratamiento frente a placebo a lo largo del tiempo. "#" representa el valor de P es < 0,05 frente a ketorolaco.

La figura 14 representa la distribución de pacientes en los grupos de estudio y los motivos para la retirada del estudio en el ejemplo 12.

La figura 15 representa la distribución de pacientes asignados a cohortes de edad y peso en el estudio 1 del ejemplo 13.

Las figuras 16A y B representan el efecto de la edad y el peso en la PK de diclofenaco tal como se muestra en el ejemplo 13. La figura 16A representa las concentraciones plasmáticas medias a lo largo del tiempo de diclofenaco después de la administración i.v. de 18,75 mg de HPβCD-diclofenaco a tres cohortes basadas en la edad. La figura 16B representa las concentraciones plasmáticas medias a lo largo del tiempo de diclofenaco después de la administración i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco a cincos cohortes basadas en el peso.

Las figuras 17A y B representan las relaciones entre la edad y los parámetros PK de diclofenaco tal como se muestra en el ejemplo 13. La figura 17A representa la relación entre el volumen de distribución y la edad después de la administración intravenosa de 18,75 mg o 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco del ejemplo 13. La figura 17B representa la relación entre la semivida de eliminación terminal y la edad después de la administración intravenosa de 18,75 mg o 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco.

Las figuras 18A y B representan la farmacocinética de HPβCD-diclofenaco en sujetos con insuficiencia renal tal como se muestra en el ejemplo 13. La figura 18A representa las concentraciones plasmáticas medias a lo largo del

tiempo de diclofenaco después de la administración i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco a sujetos con insuficiencia renal leve o moderada y a sujetos sanos. La figura 18B muestra las concentraciones plasmáticas medias a lo largo del tiempo del excipiente, HPβCD, después de la administración i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco a sujetos con insuficiencia renal leve o moderada y a sujetos sanos.

Las figuras 19A y B representan la farmacocinética de HPβCD-diclofenaco en sujetos con insuficiencia hepática tal como se muestra en el ejemplo 13. La figura 19A muestra las concentraciones plasmáticas medias a lo largo del tiempo de diclofenaco después de la administración i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco a sujetos con insuficiencia hepática leve y a sujetos sanos. La figura 19B muestra las concentraciones plasmáticas medias a lo largo del tiempo del excipiente, HPβCD, después de la administración i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco a sujetos sanos.

Descripción detallada de la invención

El objeto dado a conocer actualmente proporciona métodos de tratamiento de poblaciones especializadas de mamíferos que necesitan analgesia mediante la administración de una combinación de una dosis baja de compuesto de diclofenaco y beta-ciclodextrina. En realizaciones específicas, los mamíferos tienen dolor posoperatorio. En realizaciones particulares, las poblaciones de pacientes especializadas son mamíferos de alto riesgo y/u obesos.

El objeto dado a conocer actualmente se basa, en parte, en los resultados de una comparación de la eficacia de diclofenaco solubilizado con HPβCD con respecto a ketorolaco y placebo para el tratamiento de dolor posoperatorio de moderado a intenso. La eficacia de diclofenaco solubilizado con HPβCD a diversos niveles de dosis sugiere una aparición más rápida de la acción. En particular, el diclofenaco que se elabora con HPβCD proporciona eficacia de dosis única a aproximadamente el 67%, el 50%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 12,5% y aproximadamente el 5% de la dosis de diclofenaco actual recomendada. Esto, en combinación con los resultados de farmacocinética humana para la formulación, respalda dosis diarias totales reducidas de este AINE con menor riesgo anticipado de toxicidad reduciendo el grado y la duración de exposición al fármaco. Este hallazgo tiene importancia clínica.

Definiciones

La “composición farmacéutica” tal como se usa según el objeto dado a conocer actualmente se refiere a composiciones que pueden formularse de cualquier manera convencional usando uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Un portador o excipiente “farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento, significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o tal como se indica en la farmacopea estadounidense o otras farmacopeas generalmente reconocidas para su uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos.

El término “dosificación” se pretende que abarque una formulación expresada en mg/kg/día. La dosificación es la cantidad de un principio administrado según un régimen de dosificación particular. Una “dosis” es una cantidad de un agente administrado a un mamífero en un volumen o masa unitarios, por ejemplo, una dosis unitaria absoluta expresada en mg del agente. La dosis depende de la concentración del agente en la formulación, por ejemplo, en moles por litro (M), masa por volumen (m/v), o masa por masa (m/m). Los dos términos están estrechamente relacionados, ya que una dosificación particular resulta del régimen de administración de una dosis o dosis de la formulación. El significado particular en cualquier caso será evidente a partir del contexto.

El término “mamífero” se pretende que incluya, cualquier vertebrado de sangre caliente que tiene la piel más o menos cubierta con pelo. El mamífero puede ser un animal no humano. Los ejemplos de animales incluyen una mascota doméstica, tal como un canino o felino, un animal de granja, un animal de trabajo, o un animal en un circo o parque zoológico. Lo más preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alto riesgo” se refiere a mamíferos con un alto riesgo de sufrir una reacción adversa a la analgesia. Los ejemplos de sujetos humanos de alto riesgo incluyen aquellos que pesan menos de aproximadamente 110 libras (50 kg), tienen aproximadamente 65 años de edad o más, se están sometiendo a terapia médica para la úlcera, tienen cáncer, están inmunodeprimidos, o que tienen una puntuación de Child-Pugh de desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 9, una creatinina sérica de desde aproximadamente 1,9 hasta aproximadamente 3,0 mg/dl, una historia de hemorragia o perforación gastrointestinal, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, o uso concomitante de anticoagulantes. Tal como se usa en el presente documento, el término “insuficiencia renal” se refiere a un valor de creatinina sérica de selección mayor que el del intervalo normal, que es de 1,1 mg/dl para mujeres y de 1,3 mg/dl para hombres, o un valor de creatinina en orina mayor que el del intervalo normal, que es de aproximadamente 300 mg/dl. Tal como se usa en el presente documento, el término “insuficiencia hepática” se refiere a un valor de bilirrubina total de selección mayor que el del intervalo normal para el laboratorio, que es de 1,2 mg/dl para tanto mujeres como hombres.

El término “PGE” se refiere a la estimación global de mejora del paciente. PGE se refiere a la estimación global de tratamiento del paciente. PGE es una evaluación que realiza el paciente que se pretende que recoja la experiencia global con el tratamiento recibido. Se diseña para permitir que el paciente considere factores tales como la eficacia,

los efectos secundarios, la comodidad y la facilidad de aplicación del tratamiento.

El término “dosis mínima aprobada” se refiere a la dosificación mínima que ha recibido una aprobación reguladora completa por parte de la autoridad reguladora adecuada de los Estados Unidos o del extranjero, como segura y eficaz para el uso humano o veterinario

El término “terapéuticamente eficaz” tal como se aplica a la dosis o cantidad se refiere a la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una actividad deseada tras la administración a un mamífero que lo necesita tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad/dosis terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad/dosis de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una respuesta analgésica tras la administración a un mamífero.

El término “cantidad” tal como se usa en el presente documento se refiere una cantidad o a una concentración según sea apropiado para el contexto. En el objeto dado a conocer actualmente, la cantidad eficaz de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para tratar un paciente/ mamífero que necesita analgesia. La cantidad eficaz de un fármaco que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz varía según factores tales como la potencia del fármaco particular, la vía de administración de la formulación, y el sistema mecánico usado para administrar la formulación. Los expertos habituales en la técnica pueden seleccionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco particular con la debida consideración de tales factores.

El término “aproximadamente” significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular tal como determina un experto habitual en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o se determine el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, “aproximadamente” puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, “aproximadamente” puede significar un intervalo de hasta el 20%, preferiblemente de hasta el 10%, más preferiblemente de hasta el 5%, y más preferiblemente todavía de hasta el 1% de un valor dado. Alternativamente, de manera particular con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5 veces, y más preferiblemente dentro de 2 veces, de un valor.

Tal como se usa en el presente documento, el término “tratar” se usa en el presente documento para significar al menos parcialmente reducir, aliviar, reducir el grado de y/o reducir la duración de al menos un síntoma de dolor en un mamífero. Dentro del significado del objeto dado a conocer actualmente, el término “tratar” también denota detener, retrasar la aparición (es decir, el periodo antes de la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar al menos un síntoma de dolor en un mamífero.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas del objeto dado a conocer actualmente comprenden diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. Una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable, puede ser una sal de metal alcalino, por ejemplo la sal de sodio o potasio, o la sal formada con una amina, por ejemplo, un mono-, di- o C_1-C_4 trialquilamina, por ejemplo dietil- o trietilamina, hidroxi-C_2-C_4 alquilamina, por ejemplo etanolamina, o hidroxi-(C_2-C_4-alquil)-C_1-C_4 alquilamina, por ejemplo dimetiletanolamina, o una sal de amonio cuaternario, por ejemplo la sal de tetrametilamonio o la sal colina de diclofenaco (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.389.681). Preferiblemente, la sal de diclofenaco es diclofenaco de sodio.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 50 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 45 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 40 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 37,5 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 30 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 25 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica comprende 20 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 18,75 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica comprende 15 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 10 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 9,375 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica comprende 5 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable. Las dosis de diclofenaco de 18,75 mg y 50 mg son aproximadamente el 25% y el 67%, respectivamente, de la dosis mínima aprobada y aproximadamente el 12,5% o el 33%, respectivamente, de la dosificación diaria aprobada.

Las formulaciones adecuadas del objeto dado a conocer actualmente para la administración parenteral incluyen complejos de inclusión de ciclodextrina. Puede emplearse una o más ciclodextrinas modificadas o no modificadas

para estabilizar y aumentar la eficacia y solubilidad en agua de compuestos del objeto dado a conocer actualmente. Una ciclodextrina útil para este fin incluye hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD). Las formulaciones pueden prepararse tal como se describe en las patentes estadounidenses n.os 5.679.660 y 5.674.854.

La hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD) es un oligómero cíclico, derivado de glucosa que consiste en unidades de alfa-1,4-glucosa unidas. Estos oligómeros de glucosa forman una cavidad de tipo cono en la que pueden entrar compuestos escasamente solubles en agua, formando un complejo soluble en agua. Las ventajas de solubilizar diclofenaco con HPβCD incluyen una reducción en el volumen de dosificación, reducción en la irritación del pH alto o bajo o el uso de disolventes orgánicos necesarios para la solubilización, y evitar la irritación venosa directa del fármaco en sí. En una realización, la razón de diclofenaco de sodio con respecto a HPβCD es de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:10. En una realización, la razón de diclofenaco de sodio con respecto a HPβCD es de aproximadamente 1:8,9. En realizaciones particulares, la razón de diclofenaco de sodio con respecto a HPβCD es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:5. En determinadas realizaciones, la razón de diclofenaco de sodio con respecto a HPβCD es de aproximadamente 1:1,5 a 1:2,5.

Se ha evaluado la farmacocinética de diclofenaco de sodio solubilizado con HPβCD. La concentración plasmática de HP-βCD máxima después de la administración de Dyloject™, que es una disolución i.v. que contiene diclofenaco de sodio y HPβCD, se determinó que era de 70 μg/ml en sujetos humanos sanos normales y de 106 μg/ml en sujetos con insuficiencia renal moderada. La constante de estabilidad del complejo de diclofenaco/ciclodextrina calculada fue de 116 M^{-1}, la fracción de fármaco unido a proteína calculada fue del 99,5%, y la fracción de fármaco unido a ciclodextrina en plasma calculada fue del 0,00%. Basándose en esto valores, HPβCD tiene un efecto despreciable sobre la fracción de diclofenaco de sodio unido a proteína en plasma o sobre la fracción del fármaco no unido en plasma.

Las composiciones farmacéuticas incluyen formas de dosificación sólidas, por ejemplo, para administración peribucal, transnasal (polvo) o rectal (supositorio); y formas de dosificación líquidas, por ejemplo, para administración parenteral, transnasal (aerosol), o administración peribucal. En una realización específica, las composiciones farmacéuticas del objeto dado a conocer actualmente se formulan para administración parenteral, incluyendo administración intravenosa e intramuscular.

Las composiciones farmacéuticas de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable y HPβCD adecuadas para la administración parenteral pueden estar en forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones, en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, de estabilización, de solubilización y/o de dispersión. La forma puede ser estéril y puede ser fluida. Puede ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y puede conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. Alternativamente, el diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable y HPβCD pueden estar en forma de polvo estéril para su reconstitución con un vehículo adecuado antes de su uso. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de dosis unitaria, en ampollas, u otros envases de dosis unitaria, o en envases de dosis múltiples. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden almacenarse en un estado se secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección improvisadas a partir de polvos estériles, gránulos o comprimidos.

Los excipientes que se usan incluyen conservantes, agentes de suspensión, estabilizantes, colorantes, tampones, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, y agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Tal como se usa en el presente documento, el término “estabilizante” se refiere a un compuesto usado opcionalmente en las composiciones farmacéuticas del objeto dado a conocer actualmente con el fin de evitar la necesidad de sales de sulfito y aumentar la vida de almacenamiento. Los ejemplos de estabilizantes incluyen antioxidantes, preferiblemente monotioglicerol y los descritos en la publicación de patente estadounidense 2005/0238674.

La composición farmacéutica puede comprender uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites y mezclas adecuadas de los mismos.

La formulación parenteral puede esterilizarse. Los ejemplos de técnicas de esterilización incluyen filtración a través de un filtro que retiene bacterias, esterilización terminal, incorporación de agentes esterilizantes, irradiación, calentamiento, secado a vacío y secado por congelación.

Vías de administración

La combinación de diclofenaco-HPβCD para su uso en el objeto dado a conocer actualmente puede administrarse por medio de cualquier vía parenteral adecuada. Los ejemplos de vías de administración parenteral incluyen intravenosa, tales como una inyección o infusión en bolo, así como intramuscular, subcutánea, intraperitoneal o intratecal. Los ejemplos de sistemas de administración parenteral incluyen dispositivos de bolsas intravenosas (i.v.), jeringas, implantes biodegradables, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, administración de bomba,

plumas de inyección e inyección sin aguja.

Métodos de tratamiento

Tal como se indica anteriormente, las composiciones dadas a conocer son para su uso en la administración de diclofenaco para tratar el dolor posoperatorio. Los ejemplos de dolor posoperatorio incluyen dolor que resulta de o tras cirugía ortopédica, abdominal, pélvica, dental, plástica, cosmética, neurológica, urológica, bariátrica, gástrica, cardiaca, ortoscópica, vascular, endovascular, laparoscópica, oncológica, colorrectal, podiátrica, ocular, otoplástica, rinoplástica o de garganta, o cualquier otra cirugía que se calificaría para ≥ dos días de AINE administrados por vía parenteral programados a lo largo de múltiples días. En realizaciones particulares, el dolor posoperatorio es dolor que resulta de o tras cirugía ortopédica, cirugía abdominal o cirugía pélvica. Los ejemplos de cirugía ortopédica incluyen cirugías de cadera total, de rodilla total, de rodilla total bilateral, de columna vertebral, de hombro, de tobillo, de tejido blando, fusión espinal, reparación de los manguitos rotadores, laminectomía, reparación de fractura y disquectomía. Los ejemplos de cirugía abdominal/pélvica incluyen histerectomía abdominal, laparotomía abdominal, colecistectomía, histerectomía vaginal, reparación de hernia ventral o inguinal, miomectomía, salpingooforectomía, cirugía bariátrica, cirugías de colectomía parcial y cirugía ginecológica o genitourinaria.

Las composiciones dadas a conocer son adecuadas en el tratamiento de todas las intensidades de dolor, incluyendo dolor de moderado a intenso. El dolor moderado o intenso se define como una intensidad de dolor de ≥ aproximadamente 50 mm en una escala analógica visual de 0-100 mm (EVA). En una realización, el dolor moderado se caracteriza como una intensidad de dolor de ≥ aproximadamente 50 mm y < aproximadamente 70 mm en una EVA de 1-100 mm. El dolor intenso se caracteriza como una intensidad de dolor de ≥ aproximadamente 70 mm en una EVA de 1-100 mm. Una ventaja del objeto dado a conocer actualmente resulta del descubrimiento sorprendente de que puede usarse diclofenaco para el dolor intenso, puesto que se pensaba previamente que los AINE sólo podían usarse para tratar dolor de leve a moderado. La composición farmacéutica comprende 50 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 45 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 40 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 37,5 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 30 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 25 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En una realización, la composición farmacéutica comprende 20 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 18,75 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En una realización, la composición farmacéutica comprende 15 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende 10 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En realizaciones particulares, la composición farmacéutica comprende 9,375 mg o menos de compuesto de diclofenaco. En una realización, la composición farmacéutica comprende 5 mg o menos de compuesto de diclofenaco. Las dosis de diclofenaco de 18,75 mg y 50 mg son del 25% y el 67%, respectivamente, de la dosis mínima aprobada y aproximadamente del 12,5% o el 33%, respectivamente, de la dosificación diaria aprobada.

En determinadas realizaciones, el objeto dado a conocer actualmente proporciona para valorar la reducción de la dosis de diclofenaco y beta-ciclodextrina disminuyendo la dosis unitaria para lograr un efecto analgésico que es suficiente, incluso a un nivel reducido, para las necesidades del paciente, que pueden cumplirse aumentando la frecuencia de la dosis para lograr una dosificación diaria eficaz que es todavía menor que la de la dosis mínima aprobada. El término “efecto” significa que hay una diferencia estadísticamente significativa en una respuesta en los pacientes que toman la formulación que contiene el diclofenaco en relación con los pacientes que toman un placebo.

Las composiciones farmacéuticas del objeto dado a conocer actualmente son adecuadas para mamíferos. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano. En determinadas realizaciones, el mamífero es un sujeto humano que es un miembro de una población de paciente especializada. En realizaciones particulares, el sujeto humano es un sujeto de alto riesgo u obeso.

En una realización, el sujeto humano es un sujeto de alto riesgo. En realizaciones particulares, el sujeto de alto riesgo está sometiéndose a terapia médica para la úlcera, pesa menos de 110 libras (50 kg), tiene una puntuación de Child-Pugh de desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 9, tiene una creatinina sérica de desde aproximadamente 1,9 hasta aproximadamente 3,0 mg/dl, tiene una historia de hemorragia o perforación gastrointestinal, tiene insuficiencia renal, tiene insuficiencia hepática, o tiene uso concomitante de anticoagulantes. En algunas realizaciones, el sujeto recibe anticoagulante concomitante para la profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP), por ejemplo, heparina, heparina de bajo peso molecular (HBPM), aspirina o clopidogrel.

En determinadas realizaciones, el sujeto de alto riesgo es de edad avanzada. En realizaciones particulares, el sujeto de alto riesgo tiene al menos 65 años de edad. En realizaciones particulares, el sujeto de alto riesgo tiene al menos 65 años de edad y pesa al menos aproximadamente 210 libras (95 kg). Es probable que los pacientes de edad avanzada tengan deficiencias renales o hepáticas, que conducen a mayores niveles plasmáticos de fármacos administrados. Los pacientes de edad avanzada también pueden tener sistemas inmunitarios debilitados. También existe el riesgo de interacciones farmacológicas puesto que estos pacientes toman a menudo múltiples medicaciones.

En determinadas realizaciones, el sujeto de alto riesgo humano tiene cáncer. En determinadas realizaciones, el sujeto humano está inmunodeprimido. Los sujetos humanos con cáncer pueden tener sistemas inmunitarios debilitados, deficiencias renales o deficiencias hepáticas debido a los tratamientos contra la enfermedad o el cáncer tales como quimioterapia, radiación y cirugía. Como con otros pacientes de alto riesgo, los sujetos humanos con cáncer también pueden correr el riesgo de sufrir interacciones farmacológicas puesto que estos sujetos toman a menudo múltiples medicaciones.

Los sujetos de alto riesgo corren un mayor riesgo de efectos secundarios inducidos por opioides AINE, por lo que son preferibles, por tanto, dosificaciones menores de estos fármacos con el fin de minimizar su exposición y riesgo. Una ventaja significativa del objeto dado a conocer actualmente resulta de la capacidad de lograr eficacia con dosis y dosificación diaria global menores de diclofenaco. Otra ventaja es la capacidad de reducir la cantidad y la frecuencia de medicación de rescate. Por consiguiente, es posible reducir las dosificaciones, y por tanto, reducir las toxicidades de estos medicamentos.

En realizaciones particulares, el sujeto humano es obeso. La obesidad es un estado médico en el que un sujeto tiene exceso de grasa corporal. La obesidad está asociada con varias afecciones médicas, incluyendo aterosclerosis, hipertensión, arritmia, diabetes de tipo II, pancreatitis, hipercolesterolemia e hiperlipidemia, resistencia a la insulina, osteoartritis, complicaciones respiratorias y un mayor riesgo de cáncer. Una medida de la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), que compara el peso y la altura. Un IMC de más de 30 se considera generalmente obeso. En determinadas realizaciones del objeto dado a conocer actualmente, el sujeto humano pesa al menos aproximadamente 210 libras (95 kg). Un sujeto humano que pesa 210 libras tiene un IMC de al menos aproximadamente 30 si mide 5'10" o menos. Los pacientes obesos a veces requieren mayores dosis de analgésicos. Falagas *et al.* The Lancet 375(9710): 248-251 (2010). Una ventaja del objeto dado a conocer actualmente resulta de la capacidad de lograr eficacia con dosis y dosificación diaria global menores de diclofenaco incluso en pacientes obesos. El objeto dado a conocer actualmente también proporciona una reducción en la cantidad y la frecuencia de medicación de rescate. Las dosificaciones menores reducen el potencial de las toxicidades de AINE y opioides en pacientes obesos.

Tal como se indica anteriormente, el mamífero también puede ser un animal no humano. Por tanto, el objeto dado a conocer actualmente es útil también en veterinaria, por ejemplo, para tratar el dolor en una mascota doméstica, tal como un canino o felino, un animal de granja, un animal de trabajo, o un animal en un circo o parque zoológico. El objeto dado a conocer actualmente tiene valor particular en el tratamiento del en un caballo, particularmente en deportes, tal como caballos de pura sangre y otras razas, caballos de rodeo, caballos de circo y caballos de adiestramiento. Una ventaja particular del objeto dado a conocer actualmente es que, aumentando la eficacia de una dosis de diclofenaco, es posible administrar una dosis terapéutica que está por debajo de una dosis máxima permitida por las autoridades reguladoras particulares del deporte.

Puede proporcionarse alivio del dolor al sujeto en el plazo de aproximadamente una hora después de la administración. Puede proporcionarse alivio del dolor en el plazo de aproximadamente 45 minutos después de la administración, o 30 minutos después de la administración, o en el plazo de aproximadamente 15 minutos después de la administración, o en el plazo de aproximadamente 10 minutos después de la administración, o en el plazo de aproximadamente 5 minutos después de la administración.

Ejemplos

EJEMPLO 1: Diclofenaco i.v. para el tratamiento de dolor agudo de moderado a intenso tras cirugía ortopédica

Se realizó un estudio en 277 pacientes, multicéntrico, de múltiples dosis, de múltiples días, aleatorizado, de doble ciego, controlado por principio activo y placebo, de grupos paralelos en pacientes que se habían sometido a cirugía ortopédica. Se asignaron los pacientes aleatoriamente a diclofenaco, ketorolaco o placebo (razón 2:1:1). Los pacientes seleccionados para el estudio tenían dolor de moderado a intenso en el plazo de 6 horas tras la operación, definido como intensidad del dolor de al menos 50 mm en una escala analógica visual (EVA) de 0-100.

Se estratificó la aleatorización mediante grupo de riesgo en el nivel inicial. Los grupos fueron de alto riesgo, de riesgo no alto o de peso superior, que era mayor de 210 libras, o 95 kg. También se estratificó la aleatorización mediante la estancia anticipada entre una estancia larga, que era más larga de 24 horas, frente a una estancia más corta. Los pacientes de alto riesgo pesaban menos de 110 libras (50 kg), tenían 65 años o más, estaban sometiéndose a terapia médica para la úlcera, o tenían una puntuación de Child-Pugh 6-9, una creatinina en suero de 1,9-3,0 mg/dl, o una historia de perforación o hemorragia gastrointestinal.

La dosis de diclofenaco fue de 37,5 mg en el grupo de riesgo no alto, de 18,75 mg en el grupo de alto riesgo y de 50 mg en el grupo de peso superior. La formulación de diclofenaco fue Dyloject™. La dosis de ketorolaco fue de 30 mg en los grupos de riesgo no alto y peso superior y de 15 mg en el grupo de alto riesgo. Los pacientes en todos los grupos de tratamiento recibieron una inyección i.v. en bolo cada 6 horas hasta las altas, o se interrumpió más pronto si el paciente abandonó la fase de tratamiento activo del estudio debido a un acontecimiento adverso, control inadecuado del dolor, incumplimiento del protocolo o según el criterio del investigador (por ejemplo, para abordar la enfermedad intercurrente o debido a que ya no se requería más tratamiento con AINE parenteral). Se observó a los

pacientes durante al menos 24 horas desde el nivel inicial (inicio del fármaco de estudio) y durante hasta 5 días. Se registraron los acontecimientos adversos (efectos adversos) entre la cirugía y la aleatorización, no sólo tras el nivel inicial, con el fin de distinguir acontecimientos adversos emergentes del tratamiento.

La medicación de rescate fue morfina i.v., suministrada cada tres horas según se necesitase en incrementos de 2,5 mg hasta un total de 7,5 mg. Se alentó a los pacientes a que esperaran al menos 30 minutos tras el inicio del fármaco de estudio hasta pedir morfina.

Los pacientes evaluaron su dolor en el nivel inicial y a puntos de tiempo especificados a lo largo de las siguientes 24 horas. Los que permanecieron en el centro más tiempo evaluaron su dolor cada tres horas hasta que se les dio de alta. Los pacientes regresaron para el seguimiento 5-9 días tras el nivel inicial, y recibieron una llamada de teléfono de seguimiento 30-37 días tras el nivel inicial.

Se necesitó una muestra de 120 pacientes con diclofenaco y 60 pacientes con placebo para proporcionar una potencia del 95% para detectar una diferencia clínicamente significativa para cada intervalo de tiempo en la medida de eficacia primaria. Se basó este cálculo en una desviación estándar estimada de 468 durante el intervalo de 0 a 24 horas obtenido a partir de un ensayo central, aleatorizado, controlado por placebo del promotor realizado en una población quirúrgica ortopédica. Se obtuvieron las desviaciones estándar para los otros intervalos mediante extrapolación.

Se realizaron análisis de eficacia usando Software® de análisis estadístico, y a menos que se indique de otra manera se refiere a la población de intención de tratar. El análisis del área bajo la curva de diferencia de intensidad del dolor, la diferencia de intensidad del dolor, el área bajo la curva de alivio del dolor, la evaluación global del paciente y la cantidad de medicación de rescate se basaron en modelos de análisis de covarianza (ANCOVA), con el tratamiento y el centro como factores y el dolor en el nivel inicial como covariable. Los intervalos de confianza se basaron en la desviación estándar agrupada obtenida de un modelo de ANCOVA. Se sometieron a prueba las diferencias de tratamiento con contrastes lineales.

Todas las pruebas de significación estadística fueron bilaterales a menos que la prueba realizada fuera inherentemente unilateral. Valores de P de interacción <0,1 se consideraron significativos; de lo contrario, valores de P <0,05 se consideraron significativos. Para el área bajo la curva de diferencia de intensidad del dolor, las cinco comparaciones entre diclofenaco y placebo se realizaron en el siguiente orden: de 0 a 24, de 0 a 48, de 0 a 72, de 0 a 96 y de 0 a 120 horas. Si cualquiera de las comparaciones no pudo demostrar significación estadística, no se realizaron comparaciones adicionales. El área bajo la curva de alivio del dolor se analizó de manera similar.

Se analizó la proporción de pacientes que lograba una reducción en la intensidad del dolor de al menos el 30% y la frecuencia de uso de medicación de rescate con pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel, con el centro como variable de estratificación.

Para los cálculos del área bajo la curva, las evaluaciones tras la administración de medicación de rescate o tras la retirada debido a acontecimientos adversos (efectos adversos) o falta de eficacia se imputaron según reglas especificadas previamente. Para los análisis a posteriori de la intensidad del dolor, se aplicó un conjunto de reglas de imputación incluso más conservador y simplificado.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para ninguna característica de nivel inicial, o bien global o bien dentro de cualquier grupo de riesgo. La distribución de cirugías difería por duración de estancia y por grupo de riesgo. La bunionectomía u otra cirugía ósea del pie era la más común en la población de estancia corta (39%) y el grupo de riesgo no alto (50%). La artroplastia de rodilla era la más común en la población de estancia larga (49%) y el grupo de alto riesgo (57%). En el grupo de peso superior, los procedimientos más comunes fueron bunionectomía (25%), artroplastia de rodilla (22%) y cirugía de rodilla distinta de artroplastia (18%). No hubo diferencias significativas entre grupos de tratamiento en la duración de la cirugía, duración de la anestesia o tiempo desde el final de la cirugía hasta el inicio de la dosis de estudio.

Globalmente, el 78% de los pacientes notificó al menos un acontecimiento adverso, con incidencia similar en los grupos de tratamiento activo. La incidencia de efectos adversos también fue similar a lo largo de los grupos de riesgo en comparación con la población global. La mayoría de los efectos adversos (92%) tuvieron una gravedad de leve a moderada. Las náuseas fueron el efecto adverso más comúnmente notificado globalmente y en cada grupo de riesgo. Dentro del grupo de peso superior, el uso de diclofenaco 50 mg no aumentó el riesgo de un efecto adverso en comparación con el placebo. No se notificaron muertes.

La incidencia de efectos adversos relacionados con hemorragia fue similar en los grupos de tratamiento activo (diclofenaco, 21%; ketorolaco, 23%) y no significativamente mayor que en el grupo de placebo (17%). Asimismo, en el subconjunto de pacientes que recibieron anticoagulantes (n=197), no hubo diferencias clínicamente significativas en efectos adversos relacionados con hemorragia a lo largo de los grupos de tratamiento. Hubo un informe de elevación marcada (mayor de ocho veces el límite superior de los normal) de alanina aminotransferasa en el grupo de diclofenaco.

La intensidad del dolor media global en EVA fue de 69 mm en el nivel inicial; el 57% de los pacientes tenían dolor

moderado (50 mm ≤ EVA < 70 mm) y el 43% tenían dolor intenso (EVA ≥ 70 mm). No hubo diferencias significativas en el nivel inicial intensidad del dolor a lo largo de los grupos de tratamiento o grupos de riesgo.

Se asignaron once pacientes al grupo de riesgo incorrecto en el nivel inicial. En cuatro casos, el personal del centro descubrió el error y ajustó la dosis de fármaco de estudio. Los análisis a posteriori presentados en este caso se basan en los niveles de dosis recibidos.

La suma de diferencias de intensidad de dolor se muestra en la figura 1. Se evaluó la intensidad del dolor en una escala analógica visual de 100 mm en el nivel inicial y a puntos de tiempo programados a lo largo de al menos 24 horas y durante hasta 120 horas (cinco días). Se muestran las puntuaciones de SDID medias para cada uno de los cinco intervalos de tiempo en la medida de eficacia primaria para placebo (barras gris oscuro), ketorolaco (barras gris claro) y diclofenaco (barras negras). Valores más grandes indican mayor reducción de la intensidad del dolor desde los valores de nivel inicial posoperatorios. Los porcentajes de valores de SDID imputados a lo largo de 0 a 48, de 0 a 72, de 0 a 96 y de 0 a 120 horas fueron del 47%, el 54%, el 62% y el 68%, respectivamente. *P < 0,0001 frente a placebo. En todos los intervalos de tiempo, la suma media de diferencias de intensidad de dolor (SDID) fue significativamente mejor para diclofenaco y ketorolaco que para placebo (P < 0,0001). Esos resultados concordaban con las intensidades de dolor en el nivel inicial. Comenzando a de 0 a 48 horas, el diclofenaco era numéricamente superior de manera constante a ketorolaco.

El alivio del dolor total a lo largo de 0 a 24, de 0 a 48, de 0 a 72, de 0 a 96 y de 0 a 120 horas fue significativamente mejor con diclofenaco y ketorolaco que con placebo (P < 0,0001). Durante cada intervalo, el diclofenaco fue numéricamente superior a ketorolaco. Se logró una reducción del dolor clínicamente significativa en el 81% y el 75% de los pacientes con diclofenaco y ketorolaco, respectivamente, en comparación con el 43% con placebo. La proporción de pacientes que tenían una reducción del dolor significativa con diclofenaco fue significativamente superior a la proporción en el grupo de ketorolaco a los 10 minutos, 42 horas, 48 horas y 60 horas (P ≤ 0,05 para todas las comparaciones).

La aparición de analgesia fue más rápida con diclofenaco que con los comparadores. Para la diferencia de intensidad del dolor, que es la intensidad del dolor en el nivel inicial menos la intensidad del dolor en cada evaluación programada, hubo una diferencia significativa en comparación con el placebo. Esta diferencia se produjo por primera vez a los 10 minutos con diclofenaco (P = 0,03) y a los 30 minutos con ketorolaco (P = 0,006). Para ambos tratamientos activos, se mantuvo la separación estadística del placebo durante 120 horas.

La figura 2 muestra la cantidad acumulada o medicación de rescate (mg) requerida a lo largo de los primeros cinco días. Se suministró medicación de rescate (morfina i.v.) cada tres horas según se necesitase en incrementos de 2,5 mg hasta un total de 7,5 mg. El requisito de morfina total a lo largo de los primeros cinco días fue de un 42% inferior con diclofenaco que con placebo (11,8 frente a 20,5 mg), y en cada intervalo de tiempo el efecto de ahorro de opioides fue de al menos el 40% con diclofenaco en comparación con placebo. Los pacientes tratados con diclofenaco requirieron de manera constante significativamente menos morfina que los que recibieron placebo (P < 0,0001). A lo largo de los cinco días de tratamiento, los pacientes con diclofenaco también usaron significativamente menos morfina en comparación con pacientes con ketorolaco (11,8 frente a 18,1 mg, reducción del 35% frente a ketorolaco, P = 0,008).

Las proporciones acumuladas de pacientes en cada grupo de tratamiento que requirieron medicación de rescate se muestran en la figura 3. La mediana de tiempo desde la administración de fármaco de estudio hasta la administración de medicación de rescate fue la más grande para diclofenaco, que tenía una mediana de tiempo de 220,0 minutos. La mediana de tiempo desde la administración de fármaco de estudio hasta la administración de medicación de rescate para ketorolaco fue de 137,0 minutos. La mediana de tiempo desde la administración de fármaco de estudio hasta la administración de medicación de rescate para placebo fue de 51,0 minutos. El tiempo hasta el rescate fue significativamente mayor para los grupos de tanto diclofenaco como ketorolaco en comparación con placebo (P < 0,0001 usando una prueba de rangos logarítmicos que compara grupos de tratamiento con placebo). De los pacientes que requirieron rescate, más de la mitad requirieron rescate dos o menos veces en los grupos de diclofenaco y ketorolaco en comparación con seis o menos veces en el grupo de placebo (datos no mostrados).

Se realizaron evaluaciones globales de pacientes cada 24 horas tras el tiempo de inicio de la dosificación inicial y a la finalización/terminación temprana. Se preguntó a los sujetos cómo clasificarían el fármaco de estudio en una escala de 5 puntos que oscila entre “malo” y “excelente”. Los resultados se muestran en la figura 4. En la última evaluación (finalización o terminación temprana), el 70,2% de los pacientes con diclofenaco y el 57,6% con ketorolaco clasificaron su fármaco como “muy bueno” o “excelente”, frente al 22,9% de aquellos con placebo. Globalmente, las puntuaciones medias para los tratamientos activos fueron significativamente mayores que para placebo (P < 0,0001). En el grupo de riesgo no alto, las puntuaciones de SDID medias para los intervalos de 0 a 6, de 0 a 24, de 0 a 48, de 0 a 72, de 0 a 96 y de 0 a 120 horas fueron mejores con 37,5 mg de diclofenaco que con placebo (P ≤ 0,001), sin diferencias significativas entre tratamientos activos. De manera similar, en el grupo de alto riesgo, las puntuaciones de SDID para todos los intervalos de tiempo fueron mejores con 18,75 mg de diclofenaco que con placebo (P < 0,05). En comparación con los pacientes que recibieron 15 mg de ketorolaco, los que recibieron 18,75 mg de diclofenaco tenían mejores puntuaciones de SDID a lo largo de 0 a 24 horas (P = 0,02) y de

0 a 48 horas (P = 0,02).

La mayoría de los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante tres días o menos. De estos, el 55% recibió el fármaco de estudio durante un día, el 6% durante dos días y el 30% durante tres días. Esencialmente, todos los pacientes que esperaban tener una estancia corta estuvieron sólo un día, y casi todos recibieron cuatro dosis de fármaco de estudio. De los 155 pacientes de estancia larga, el 54% tuvo de 9 a 12 dosis, el 30% tuvo de 1 a 8 y el 16% tuvo 13 o más dosis.

En el grupo de peso superior, las puntuaciones de SDID para todos los intervalos de tiempo fueron mejores tanto con diclofenaco 50 mg como con ketorolaco 30 mg en comparación con placebo (P < 0,05), sin diferencias significativas entre tratamientos activos.

Los pacientes de edad avanzada que recibieron diclofenaco tuvieron una respuesta 1,3 veces mayor en comparación con ketorolaco y tasas de respuesta de 2,4 a 3,5 veces mayores en comparación con placebo, tal como se define mediante una reducción del 30% en la intensidad del dolor. La eficacia analgésica a lo largo de 0 a 24 y de 0 a 48 horas, medida mediante puntuaciones de SDID y una reducción del 30% en la intensidad del dolor, fue mejor con diclofenaco que con ketorolaco (P < 0,05), y los pacientes tratados con diclofenaco necesitaron menos medicación de rescate que a los que se les administró ketorolaco o placebo (P = 0,05). La cantidad de morfina usada fue un 35,5% menor en pacientes de edad avanzada tratados con diclofenaco frente a pacientes de edad avanzada tratados con ketorolaco (9,6 frente a 14,9 mg), y la frecuencia de uso de morfina también fue menor en el grupo de diclofenaco (datos no mostrados).

En el grupo de riesgo no alto, las puntuaciones de SDID medias para los intervalos de 0 a 6, de 0 a 24, de 0 a 48, de 0 a 72, de 0 a 96 y de 0 a 120 horas fueron mejores con 37,5 mg de diclofenaco que con placebo (P ≤ 0,001), sin diferencias significativas entre tratamientos activos. De manera similar, en el grupo de alto riesgo, las puntuaciones de SDID para todos los intervalos de tiempo fueron mejores con 18,75 mg de diclofenaco que con placebo (P < 0,05). En comparación con pacientes que recibieron 15 mg de ketorolaco, los que recibieron 18,75 mg de diclofenaco tenían mejores puntuaciones de SDID a lo largo de 0 a 24 horas (P = 0,02) y de 0 a 48 horas (P = 0,02).

Este estudio establece la seguridad y eficacia de diclofenaco para gestionar el dolor agudo de moderado a intenso solo o en combinación con un opioide en pacientes que se recuperan de cirugía ortopédica dolorosa. Se encontró que la administración de 37,5 mg de diclofenaco cada 6 horas proporcionaba una analgesia significativamente superior que el placebo y efectos analgésicos numéricamente mayores que los que recibieron ketorolaco comenzando a las 0 a 48 horas, aunque esto no alcanzó el nivel de significación estadística. Durante el ensayo, todos los grupos de tratamiento recibieron medicación de rescate según necesitaran y experimentaron analgesia satisfactoria. De manera importante, los pacientes tratados con diclofenaco requirieron el 35% menos de morfina de rescate que los tratados con ketorolaco, una diferencia que era clínica y estadísticamente significativa a p=0,008. La mediana de tiempo hasta la administración de morfina de rescate con diclofenaco i.v. fue de 220 minutos, cuatro veces mayor que los que recibieron placebo y 83 minutos mayor que los que recibieron ketorolaco.

Los pacientes de edad avanzada tratados con la mitad de la dosis de diclofenaco (18,75 mg) tuvieron resultados superiores en comparación con los que recibieron la mitad de la dosis de ketorolaco (15 mg), incluyendo una probabilidad superior de respuesta analgésica, significativamente mejor eficacia analgésica y un requisito de opioides inferior. Este hallazgo es importante puesto que las personas de edad avanzada corren un mayor riesgo de efectos secundarios incluidos por AINE y opioides y se garantizan dosificaciones inferiores con el fin de minimizar su exposición y riesgo.

En el periodo perioperatorio, los efectos secundarios de mayor preocupación con AINE no selectivos son insuficiencia renal, interferencia con la función plaquetaria, cicatrización de huesos y heridas, y ulceración péptida o broncoespasmo en individuos en riesgo. El paciente con diclofenaco que desarrolló fallo renal en el presente estudio tenía múltiples factores de riesgo de insuficiencia renal aguda tras la cirugía general: más de 59 años de edad, sexo masculino, obesidad, insuficiencia cardiaca congestiva activa, hipertensión, insuficiencia renal preoperatoria leve y uso de diuréticos y vasopresores perioperatorio. El empeoramiento agudo de esta insuficiencia renal comenzó a revertir inmediatamente hacia el nivel inicial tras la corrección de las alteraciones fisiológicas, y no requirió diálisis. Un estudio de etiqueta abierta ha demostrado la seguridad de HPβCD-diclofenaco posoperatorio en cientos de pacientes con factores de riesgo de AINE conocidos, incluyendo edad avanzada, insuficiencia renal o hepática, o anticoagulación de rutina. Véase Chelly J *et al*. Presentation at the International Association for the Study of Pain 13th World Congress on Pain (2010).

La pérdida de sangre en este estudio fue ligeramente mayor con los tratamientos activos que con placebo. Sin embargo, la cirugía de artroplastia de cadera, que a menudo da como resultado una pérdida de sangre sustancial, fue más frecuente en el grupo de diclofenaco (13%) que en los grupos de ketorolaco (10%) o de placebo (10%). Por tanto, se esperaría que una sobrerrepresentación de este procedimiento en el grupo de diclofenaco exagerara cualquier tendencia hacia la pérdida de sangre.

En un ensayo cruzado de una única dosis en voluntarios sanos, 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco dio como resultado una alteración de la función plaquetaria significativamente menor en comparación con una dosis analgésica de

diclofenaco oral, ketorolaco i.v. y ácido acetilsalicílico. Véase Bauer KA *et al*. J Clin Anesth. 2010; 22(7):510-518. Ambos conjuntos de hallazgos son importantes para la artroplastia de cadera y rodilla y la cirugía de fractura de cadera, que están asociadas con un alto riesgo de tromboembolia. Aunque insuficiente como único medio de tromboprofilaxis, la analgesia neuraxial se reconoce por su capacidad para atenuar la respuesta hipercoagulable. La American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine ha concluido que los AINE no parecen representar ningún riesgo significativo añadido para el desarrollo de hematoma espinal en pacientes que tienen anestesia epidural o espinal y no deben obviar el rendimiento de bloqueos neuraxiales.

El uso disminuido de medicación de opioides de rescate observado en este estudio es fundamental para el concepto de analgesia multimodal con un AINE. No todas las moléculas de AINE tienen los mismos mecanismos de acción, y puede concebirse que acciones únicas del diclofenaco potencien su eficacia tras la cirugía ortopédica. Sin querer restringirse a ninguna teoría, se cree que los mecanismos incluyen la estimulación de canales de potasio sensibles a trifosfato de adenosina y efectos centrales tales como aumento de los niveles de endorfina β en plasma e inhibición de la ruta de N-metil-D-aspartato.

Incluso tras una artroplastia de rodilla y cadera rápida, la mayoría de los pacientes tienen dolor de moderado a intenso durante las primeras 48 horas. La gran mayoría de la bibliografía sobre el uso de AINE para el control del dolor posoperatorio agudo multimodal describe los AINE como generalmente útiles para dolor de leve a moderado, pero no para dolor intenso. En este estudio, el diclofenaco demostró el resultado inesperado de que era eficaz en el tratamiento de dolor intenso así como dolor moderado. Esto extiende la aplicabilidad clínica de los AINE a una intensidad de dolor que no se pensaba previamente que pudiera controlarse de manera rutinaria con un AINE más cantidades mínimas de medicación con opioides de rescate.

El diclofenaco demostró el resultado inesperado de que era eficaz en el tratamiento de dolor intenso así como dolor moderado. Este estudio demostró además que una formulación i.v. novedosa de diclofenaco, un AINE largamente esperado con un perfil de seguridad bien caracterizado, es segura y eficaz para el tratamiento de dolor agudo de moderado a intenso tras cirugía ortopédica mayor. Además, los datos demuestran que puede usarse HPβCD-diclofenaco como analgésico posoperatorio por defecto, con morfina añadida según sea necesario, en vez de a la inversa.

EJEMPLO 2: Diclofenaco i.v. para el tratamiento de dolor agudo de moderado a intenso tras cirugía pélvica o abdominal.

Se realizó un estudio en 331 pacientes multicéntrico, de múltiples dosis, de múltiples días, aleatorizado, de doble ciego, de grupos paralelos en pacientes que se habían sometido a cirugía pélvica o abdominal. Se asignaron los pacientes aleatoriamente a 18,75 mg de diclofenaco, 37,5 mg de diclofenaco, 30 mg ketorolaco o placebo (razón 1:1:1:1). La formulación de diclofenaco fue Dyloject™. Los pacientes seleccionados para el estudio tenían dolor de moderado a intenso en el plazo de 6 horas tras la operación, definido como intensidad del dolor de al menos 50 mm en una EVA de 0-100.

A lo largo de las primeras 48 horas tras el inicio del fármaco de estudio, la suma media de diferencias de intensidad de dolor fue significativamente mejor para cada uno de los tratamientos activos en comparación con los que recibieron placebo y morfina de rescate, tal como se muestra en la tabla 1. Los resultados fueron constantes independientemente de la intensidad del dolor en el nivel inicial. No hubo diferencias significativas entre el grupo de 18,75 mg de HPβCD-diclofenaco de dosis baja y los que recibieron la dosis de ketorolaco convencional de 30 mg o 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco, aunque el grupo de 37,5 mg de diclofenaco tuvo una SDID numéricamente mayor que el grupo de 18,75 mg de diclofenaco.

Tabla 1: Suma de las diferencias de intensidad de dolor a lo largo de 0-48 horas

	Placebo (N=76)	Ketorolaco 30 mg (N=82)	18,75 mg de diclofenaco (N=86)	37,5 mg de diclofenaco (N=87)
Media (DE)	936,0 (1076,56)	1583,2 (982,74)	1303,6 (1029,50)	1573,5 (1060,34)
Intervalo de confianza (IC) del 95% para la diferencia de 18,75 mg de diclofenaco	---	-7,6, 590,4	---	-30,3, 562,4
IC del 95% para la diferencia de 37,5 mg de diclofenaco	---	-274,1, 324,8	-30,3, 562,4	---
Valor de *P* frente a placebo	---	<0,0001	0,03	0,0001

La suma de diferencias de intensidad de dolor a lo largo del intervalo de 0 a 24 horas fue significativamente mejor con 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco y ketorolaco que con placebo (P < 0,0001). Sólo un pequeño número de pacientes, 15 de 331, necesitaron permanecer más de 48 horas, de modo que los datos eran insuficientes para evaluar intervalos de tiempo más largos. La diferencia media de intensidad del dolor (intensidad del dolor en el nivel inicial menos intensidad del dolor en cada evaluación programada) era mejor de manera constante con los

tratamientos activos que con placebo a lo largo de las primeras 48 horas.

Las proporciones de pacientes con reducción del dolor clínicamente significativa fueron mayores con los tratamientos activos que con el placebo. A los 45 minutos tras el inicio del fármaco de estudio, el 34% de los pacientes que recibieron placebo y morfina de rescate tenían una reducción en la intensidad del dolor de al menos un 30%, en comparación con el 57% de pacientes con ketorolaco, el 42% de pacientes con 18,75 mg y el 46% de pacientes con 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco (P = 0,02 para los tratamientos activos frente al placebo).

Las puntuaciones de alivio del dolor totales medias a lo largo de los intervalos de tiempo de 0 a 24 y de 0 a 48 horas fueron significativamente mejores para los tratamientos activos que para los que recibieron placebo (P< 0,0008). Durante el intervalo de tiempo de las primeras 24 horas la puntuación media fue significativamente mejor para cada tratamiento activo que para el placebo (P < 0,05), sin diferencias significativas entre tratamientos activos.

El tiempo hasta la administración de la medicación de rescate fue más largo con cada uno de los tratamientos activos que con placebo. El tiempo mediano hasta la administración de morfina de rescate fue de 2 horas 7 minutos para placebo, 4 horas 15 minutos para ketorolaco, 3 horas 14 minutos para la dosis de 18,75 mg de HPβCD-diclofenaco de dosis baja y 2 horas 24 minutos para la dosis de 37,5 mg convencional de HPβCD-diclofenaco.

A lo largo de todos los intervalos de tiempo estudiados, los pacientes con tratamientos activos requirieron significativamente menos morfina y administraciones de morfina significativamente menos frecuentes en comparación con el grupo de control de placebo, tal como se muestra en la tabla 2 y la figura 5. A lo largo de las primeras 24 horas, los pacientes que recibieron 18,75 mg de HPβCD-diclofenaco de dosis baja o la dosis de 30 mg convencional de ketorolaco experimentaron reducciones del 39% y el 40% en las dosificaciones de morfina, respectivamente, en comparación con los tratados con placebo y morfina de rescate. Los pacientes que recibieron la dosis de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco experimentaron una reducción del 44% a lo largo del mismo periodo de tiempo de 24 horas. Globalmente, los pacientes con tratamientos activos requirieron aproximadamente la mitad de morfina que los que recibieron placebo.

Tabla 2: Cantidad acumulada de medicación de rescate, mg

Intervalo de tiempo, horas	Placebo (N=76)	Ketorolaco 30 mg (N=82)	18,75 mg de diclofenaco (N=86)	37,5 mg de diclofenaco (N=87)
de 0 a 24				
Media (DE)	11,2 (7,61)	6,7 (7,74)	6,8 (6,80)	6,3 (7,33)
Ahorro de opioides frente a placebo, %	---	40	39	44
Valor de P frente a placebo	---	<0,0001	0,0001	<0,0001
de 0 a 48				
Media (DE)	15,6 (12,61)	8,5 (10,00)	8,4 (9,95)	7,3 (9,29)
Ahorro de opioides frente a placebo, %	---	46	46	53
Valor de P frente a placebo	---	<0,0001	<0,0001	<0,0001
de 0 a 72				
Media (DE)	15,9 (13,28)	8,5 (10,04)	8,8 (10,44)	7,4 (9,59)
Ahorro de opioides frente a placebo, %	---	47	45	53
Valor de P frente a placebo	---	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Las evaluaciones globales de pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento activo fueron significativamente superiores a las de placebo (P < 0,001) para los intervalos de tanto 0 a 24 horas como de 0 a 48 horas, sin diferencias significativas entre los que recibieron 18,75 mg de HPβCD-diclofenaco de dosis baja y los que recibieron la dosificación de 30 mg convencional de ketorolaco o dosificaciones de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco. Conjuntamente, del 83% al 87% de pacientes en los grupos de tratamiento activo evaluaron su fármaco de estudio como “bueno”, “muy bueno” o “excelente” a las 48 horas.

Globalmente, el 85% de los pacientes experimentó al menos un acontecimiento adverso, con tasas similares entre los grupos de tratamiento activo. La mayoría de los acontecimientos tuvieron una gravedad de leve a moderada. Náuseas, flatulencia y dolor o irritación en el sitio de inyección fueron los acontecimientos adversos más comúnmente notificados entre los pacientes que recibieron tratamientos activos. No hubo ningún indicio de aumento del riesgo de trombosis cardiovascular.

Este estudio demuestra la seguridad y eficacia de 18,75 y 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco para el tratamiento de dolor agudo de moderado a intenso tras cirugía pélvica o abdominal mayor. También demuestra que la administración cada 6 horas de dosificaciones inferiores de 37,5 mg o 18,75 mg de diclofenaco solubilizado en HPβCD podía proporcionar analgesia para el dolor de moderado a intenso de manera comparable a una dosis

convencional de 30 mg de ketorolaco, el analgésico no narcótico inyectable más comúnmente usado en Norteamérica. Las dosis de 37,5 mg y 18,75 mg de HPβCD-diclofenaco fueron significativamente más eficaces que el placebo tal como se mide mediante la suma de diferencias de intensidad de dolor, alivio del dolor total, la proporción de pacientes con una reducción en la intensidad del dolor de al menos el 30%, la proporción de pacientes que requieren morfina de rescate y la cantidad promedio de morfina de rescate y comparable a la demostrada para una dosis de 30 mg convencional de ketorolaco.

La incidencia y gravedad de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento y relacionados con el tratamiento demostrados en este ensayo clínico fueron comparables al control de tratamiento activo. No se notificó ningún acontecimiento adverso grave relacionado con el tratamiento en ningún grupo de dosis de diclofenaco. El HPβCD-diclofenaco tampoco estaba asociado con un aumento de la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con hemorragia posoperatoria, incluso cuando se administró de manera concomitante con anticoagulantes.

El dolor y la necesidad de analgesia son normalmente máximos durante el primer día tras la cirugía y disminuyen rápidamente después de eso. Confirmando la experiencia clínica, el uso de medicación de rescate en este estudio fue máximo en las primeras 24 horas tras la operación. Además, el efecto de ahorro de opioides de los tratamientos activos, en comparación con el placebo, fue de al menos el 40% durante cada intervalo de tiempo estudiado. Estos resultados son importantes porque, según un metaanálisis, una reducción de morfina de esta magnitud está asociada con una disminución significativa en la incidencia de sedación y vómitos posoperatorios.

Como en los ejemplos previos, el diclofenaco demostró el resultado inesperado de que era eficaz en el tratamiento de dolor intenso así como dolor moderado. Este estudio apoya además la aplicabilidad clínica de AINE a una intensidad de dolor que no se pensaba previamente que pudiera controlarse de manera rutinaria con un AINE más cantidades mínimas de medicación con opioides de rescate.

Este estudio demuestra que el diclofenaco, una molécula de AINE bien establecida con un perfil de seguridad conocido y bien caracterizado, mantiene un alto grado de eficacia intrínseca y seguridad para el tratamiento de dolor agudo de moderado a intenso cuando se administra en dosificaciones inferiores dentro de una formulación i.v. de diclofenaco sódico-HPβCD tras cirugía pélvica o abdominal mayor. Además, este estudio apoya la capacidad de estas formulaciones de dosificación inferior para usarse como analgésico fundamental para pacientes que llegan a la unidad de cuidados tras la anestesia con dolor de moderado a intenso.

EJEMPLO 3: Diclofenaco i.v. para el tratamiento de dolor posoperatorio en una población ampliamente representativa.

Se realizó un estudio prospectivo en 971 pacientes, de etiqueta abierta, de una única rama para evaluar la seguridad de la administración de inyecciones en bolo de pequeño volumen de HPβCD-diclofenaco a lo largo del transcurso de dos a tres días en pacientes con dolor posoperatorio agudo tras cirugía ortopédica, cirugía abdominal/pélvica u otra cirugía mayor. Las cirugías ortopédicas mayores fueron cirugías de cadera total, de rodilla total, de columna vertebral, de hombro, de tobillo y de tejidos blandos. Las cirugías abdominales/pélvicas mayores fueron cirugías de histerectomía, laparotomía, colectomía, salpingooforectomía, hernia inguinal y miomectomía. De los 971 pacientes, 765 pacientes (el 78,8% de los sujetos incluidos) tomaban de manera concomitante anticoagulantes tales como heparina, heparina de bajo peso molecular, warfarina y aspirina. Más de un tercio de los sujetos tenían al menos 65 años de edad (el 37,8% de los sujetos incluidos). (Aproximadamente un tercio de los sujetos, 335 pacientes, pesaban al menos 210 libras, o 95 kg. La población de pacientes reflejaba los tipos de pacientes comúnmente observados en entornos posoperatorios.

Cincuenta y siete sujetos (el 5,9% de los sujetos incluidos) tenían insuficiencia renal en el nivel inicial y treinta y un sujetos (el 3,2% de los sujetos incluidos) tenían insuficiencia hepática en el nivel inicial. Para los análisis de laboratorio, los valores de nivel inicial fueron el valor más reciente obtenido tras la operación y antes de la primera dosis de fármaco de estudio. Ningún valor obtenido en la selección se usó como valor de nivel inicial. Si faltaban los valores de la selección, se usaron los valores obtenidos en la visita inicial.

Las dosis de diclofenaco fueron de 37,5 mg y 50 mg. A todos menos a uno de los sujetos que pesaban menos de 210 libras, o 95 kg, se les administró una dosis de 37,5 mg de diclofenaco. A la mayoría de los sujetos que pesaban al menos 210 libras, o 95 kg, se les administró una dosis de 50 mg. A catorce sujetos que pesaban al menos 210 libras, o 95 kg, se les administró una dosis de 37,5 mg. En total, 634 pacientes recibieron al menos una dosis de 37,5 mg de diclofenaco y 335 pacientes recibieron 50 mg de diclofenaco. La formulación de diclofenaco fue Dyloject™.

De los 971 sujetos que recibieron dosis, 943 (el 89,7% de los sujetos incluidos) completaron el estudio. Entre los 28 sujetos que se retiraron, los motivos más comunes fueron: pérdida durante el seguimiento, retirada del consentimiento e incumplimiento de los procedimientos del estudio. Dos sujetos que pesaban más de 210 libras, o 95 kg, se trataron con 18,75 mg erróneamente y por tanto no aparecen en los datos de resumen para la dosis de diclofenaco de o bien 37,5 mg o bien 50 mg. Como resultado, la suma de sujetos de los dos grupos de dosis es de 969, mientras que el número de sujetos totales incluidos era de 971.

La exposición total a HPβCD-diclofenaco fue de 2.359 días sujeto. La mayoría de los sujetos recibieron tratamiento de estudio durante tres días o menos. Cuarenta y un pacientes (4,2%) se trataron durante un día, 607 pacientes (62,5%) se trataron durante dos días y 220 pacientes (22,7%) se trataron durante días. No hubo diferencias notables en la duración y frecuencia de la administración entre los grupos de dosificación de 37,5 mg y 50 mg.

Se realizaron todos los análisis estadísticos usando el sistema de software estadístico SAS™ (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Para variables continuas, se resumieron los datos mediante el tamaño de muestra, la media, la desviación estándar, la mediana, el mínimo y el máximo. Para variables categóricas u ordinales, se resumieron los datos como porcentajes y recuentos de frecuencia. Se trataron los datos que faltaban como una categoría separada en los resúmenes de datos categóricos. No se aplicaron métodos de imputación a los datos que faltaban para la seguridad o evaluación global del paciente.

De los 958 sujetos que completaron el PGE de 5 puntos, el 97,3% indicaron que su experiencia con la medicación de estudio era “excelente”, “muy buena” o “buena” y el 86,4% evaluaron su experiencia con la medicación de estudio como “muy buena” o “excelente”.

Para el grupo de pacientes de edad avanzada, que tenían al menos 65 años de edad, la edad media era de 72 años de edad. En este grupo, 268 de los 367 sujetos de edad avanzada (73,0%) recibieron la dosis recomendada de 37,5 mg de diclofenaco y 99 sujetos de edad avanzada pesaban al menos 210 libras y recibieron la dosis ajustada de 50 mg de diclofenaco. La incidencia global de sujetos que notifican acontecimientos adversos fue similar para los dos grupos de dosificación. La incidencia global de sujetos que notifican acontecimientos adversos fue también similar para los dos grupos de edad de pacientes de edad avanzada y de edad no avanzada. El porcentaje ligeramente superior de efectos adversos en sujetos de edad avanzada (86,4%) en comparación con sujetos por debajo de 65 años de edad (83,8%) es probable que se deba no sólo a la edad sino también a diferencias en comorbilidades, complicaciones posoperatorias e invasividad del procedimiento quirúrgico. Por ejemplo, los sujetos de edad avanzada tenían una incidencia pequeña pero superior de insuficiencia renal aguda (el 1,6% frente al 0,2%) e insuficiencia renal (el 0,8% frente al 0%) que la probablemente asociada con desplazamientos de fluidos que se producen en procedimientos quirúrgicos más extensivos.

Un total de 765 sujetos (78,8%) recibieron terapia con anticoagulantes, incluyendo 602 sujetos (62,0%) que recibieron heparina, heparina de bajo peso molecular o warfarina el último día de administración de fármaco de estudio. En toda la población de estudio, 56 sujetos notificaron uno o más acontecimientos adversos relacionados con hemorragia emergentes del tratamiento. La mayoría de estos acontecimientos (85,7%) se produjo en sujetos que recibieron tratamiento con anticoagulantes. La incidencia de acontecimientos de hemorragia emergentes del tratamiento fue similar en el grupo de 37,5 mg de diclofenaco y el grupo de 50 mg de diclofenaco para ambos sujetos que recibieron tratamiento con anticoagulantes y los de la población global.

Veintiocho de los sujetos que habían tenido insuficiencia renal en la selección pesaban al menos 210 libras. De ellos, 23 recibieron 50 mg de diclofenaco y 5 recibieron 37,5 mg de diclofenaco. Globalmente, menos sujetos en el grupo con insuficiencia renal (79%) tenían al menos un efecto adverso que los sujetos sin insuficiencia renal (85%).

Ocho de los sujetos que tenían insuficiencia hepática en la selección pesaban al menos 210 libras y recibieron 50 mg de diclofenaco. Veintinueve de los sujetos con insuficiencia hepática (93,5%) experimentaron al menos un efecto adverso emergente del tratamiento, en comparación con el 84,5% de los sujetos en el grupo sin insuficiencia hepática.

La mayoría de los sujetos (95,9%) que recibieron 50 mg de diclofenaco pesaban más de 95 kg, o 209 libras. La incidencia de embolia pulmonar fue superior en la cohorte de peso superior, el 1,4% en comparación con el 0,3% de la población de estudio global. La incidencia de la mayoría de los otros efectos adversos fue inferior o similar para sujetos que recibieron 50 mg de diclofenaco en comparación con el resto de la población de estudio. Las excepciones fueron pirexia (8%), edema periférico (6%), hipopotasemia (5%), espasmos musculares (4%), astenia (3%) e hiperglucemia (2%). Los informes de efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron similares en la población de seguridad global y el subgrupo de alto peso.

Globalmente, la mayoría de los efectos adversos emergentes del tratamiento tuvieron una gravedad de leve a moderada. No se notificó ningún efecto adverso cardiovascular relacionado con el fármaco. Se notificaron dos efectos adversos vasculares periféricos relacionados con el fármaco. Sólo se notificó una arritmia cardiaca relacionada con el fármaco (síncope vasovagal). Ningún sujeto indicó enrojecimiento o hinchazón palpable más allá de la longitud de la cánula, y ninguno desarrolló infección manifiesta. En la evaluación de alta del estudio/terminación temprana, la gran mayoría de los sujetos (95,3%) no tenía reacción.

En general, la cicatrización de heridas no se vio afectada por HPβCD-diclofenaco, teniendo del 90% al 95% de los sujetos resultados normales o mejores de lo esperado. La magnitud de la cicatrización, la magnitud y el grado de la inflamación, y la magnitud del drenaje fueron “normales” o “mejores de lo esperado” en el momento del alta del estudio/terminación temprana en el 95%, el 95% y el 93% de los sujetos, respectivamente. En todos los casos, se observaron resultados “más lentos” o “mucho más lento de lo esperado” en el 3% o menos de los sujetos. En el 83% de los sujetos no hubo separación de heridas, y en el 96% de los sujetos no hubo separación localizada. En el 95%

de los sujetos no había signos de infección en el sitio de la herida en el momento del alta del estudio/terminación temprana. Un sujeto (0,1%) recibió antibióticos sintéticos para el tratamiento de la infección.

En general, no se observaron cambios significativos en los resultados de laboratorio, con la excepción de los valores medios de hematocrito, hemoglobina, glóbulos rojos y glóbulos blancos tendían a disminuir en al menos el 10% desde el nivel inicial hasta el alta del estudio/terminación temprana. Los signos vitales, incluyendo resultados de ECG, y los resultados del examen físico mostraron pocos cambios desde el nivel inicial. En este estudio, el único efecto adverso gastrointestinal grave que se pensaba que estaba relacionado con los AINE fue un caso de hemorragia gastrointestinal superior (0,1%). El etiquetado de la clase de AINE para uso crónico menciona efectos adversos gastrointestinales en el 1% de los pacientes tratados durante de tres a seis meses y de aproximadamente el 2%-4% de los pacientes tratados durante un año. Para sujetos que tenían más de 65 años de edad, los indicadores de calidad nacional actuales incluyen una tasa de hemorragia posoperatoria o hematoma del 0,3%, que es superior a la observada en este estudio.

El grado en el que las interacciones fármaco-fármaco, el tipo de cirugía u otros factores afectan a la incidencia de efectos adversos relacionados con hemorragia podría evaluarse en este estudio debido a la falta de control de placebo. Sin embargo, la incidencia de efectos adversos relacionados con hemorragia fue similar a o inferior a la que se esperaría en una población de sujetos que reciben anticoagulación profiláctica posoperatoria, independientemente de si administró el fármaco de estudio.

La incidencia observada de insuficiencia renal posoperatoria en este estudio también se compara favorablemente con los conjuntos de datos quirúrgicos nacionales. Por ejemplo, el American College of Surgeons-National Surgical Quality Improvement Program notifica una incidencia de fallo renal agudo posoperatorio del 1,0% en todos los sujetos, con una incidencia superior en subgrupos que se someten a procedimientos más extensivos o con factores de riesgo tales como edad creciente.

Aunque la población de estudio corría el riesgo de desplazamientos de fluido, equilibrio hemodinámico comprometido y posiblemente función renal alterada, los sujetos tratados con HPβCD-diclofenaco tenían una baja incidencia del desarrollo de insuficiencia renal transitoria. HPβCD-diclofenaco también se toleró bien por los sujetos con alteración preexistente de la función renal.

Los sujetos tratados en este estudio es probable que sean representativos de la población de pacientes diana para HPβCD-diclofenaco. Consecuente con los resultados de dos ensayos multidosis, de múltiples días aleatorizados controlados de fase 3, este estudio demuestra la seguridad de la inyección de HPβCD-diclofenaco para el tratamiento de dolor agudo de moderado a intenso tras cirugía abdominal/pélvica y ortopédica mayor. A una dosis de 37,5 mg, 50 mg para sujetos que pesaban 95 kg o más, HPβCD-diclofenaco era seguro y se toleraba bien por la población global y por pacientes con factores de riesgo de AINE conocidos, incluyendo edad avanzada, insuficiencia renal o hepática, o uso de un anticoagulante.

EJEMPLO 4: Dos niveles de dosis de diclofenaco i.v. para el tratamiento de dolor posoperatorio en pacientes de edad avanzada.

Se realiza un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo multicéntrico sobre la eficacia, seguridad y efectos de ahorro de opioides de dos dosis de diclofenaco de sodio en pacientes de edad avanzada con dolor posoperatorio.

Se asignan los pacientes aleatoriamente a placebo, 18,75 mg de diclofenaco sódico o 37,5 mg de diclofenaco sódico (razón 1:1:1). La formulación de diclofenaco es Dyloject™. Se registra la intensidad del dolor en el nivel inicial y luego se administra una administración en bolo i.v. del tratamiento asignado. La dosis asignada se administra cada 6 horas durante tres días durante un total de 12 dosis. Los pacientes seleccionados para el estudio tienen 65 años o más con dolor de moderado a intenso tras operaciones quirúrgicas. Los resultados quirúrgicos, la funcionalidad y la satisfacción de los pacientes se registran dos veces al día. Se determina una evaluación de la calidad de vida el día tres tras la cirugía.

La medicación de rescate es un opioide i.v. y se permite para pacientes con control inadecuado del dolor tal como determina el paciente. Se usa opioide de rescate determinado por el investigador según la práctica actual.

Se obtienen puntuaciones de intensidad del dolor y alivio del dolor cada hora tras la primera dosis y luego dos veces al día después de eso. Se mide la intensidad del dolor mediante SDID y se mide el alivio del dolor mediante TOTPAR. Se realiza dos veces al día una evaluación de los efectos adversos provocados relacionados con opioides. Se registran los efectos adversos espontáneos, los cambios en los signos vitales y los cambios en los hallazgos de laboratorio clínico. Se registran los índices de hemorragia antes y después de la finalización del ensayo. Se examinan diariamente la tromboflebitis y la cicatrización de heridas. Se realizan evaluaciones de seguimiento de la seguridad con el paciente entre el día 4 y 10 tras la operación y con los pacientes 30-37 días tras la operación.

EJEMPLO 5: Diclofenaco i.v. para el tratamiento de dolor por cirugía bariátrica posoperatorio en pacientes obesos.

Se realiza un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo multicéntrico sobre la eficacia, la

seguridad y los efectos de ahorro de opioides de dos dosis de diclofenaco sódico en pacientes obesos con dolor posoperatorio que resulta de cirugía bariátrica.

Se asignan los pacientes aleatoriamente a placebo, 50 mg de diclofenaco sódico o 37,5 mg de diclofenaco sódico (razón 1:1:1). La formulación de diclofenaco es Dyloject™. Se registra la intensidad del dolor en el nivel inicial y luego se administra una administración en bolo i.v. del tratamiento asignado. Se administra la dosis asignada cada 6 horas durante tres días durante un total de 12 dosis. Los pacientes seleccionados para el estudio tienen 18 años o más, pesan al menos 95 kg (210 libras) y tienen dolor de moderado a intenso tras cirugía bariátrica. Algunos de los pacientes tienen más de 65 años de edad. Los resultados quirúrgicos, la funcionalidad y la satisfacción de los pacientes se registran dos veces al día. Se determina una evaluación de la calidad de vida el día tres tras la cirugía.

La medicación de rescate es un opioide i.v. y se permite para pacientes con control inadecuado del dolor tal como determina el paciente. Se usa opioide de rescate determinado por el investigador según la práctica actual.

Se obtienen puntuaciones de intensidad del dolor y alivio del dolor cada hora tras la primera hora y luego dos veces al día después de eso. Se mide la intensidad del dolor mediante SDID y se mide el alivio del dolor mediante TOTPAR. Se realiza dos veces al día una evaluación de los efectos adversos provocados relacionados con opioides. Se registran los efectos adversos espontáneos, los cambios en los signos vitales y los cambios en los hallazgos de laboratorio clínico. Se registran los índices de hemorragia antes y después de la finalización del ensayo. Se examinan diariamente la tromboflebitis y la cicatrización de heridas. Se realizan evaluaciones de seguimiento de la seguridad con el paciente entre el día 4 y 10 tras la operación y 30-37 días tras la operación.

EJEMPLO 6: Tres niveles de dosis de diclofenaco i.v. para el tratamiento de dolor posoperatorio.

Se realiza un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo multicéntrico sobre la seguridad y los efectos de ahorro de opioides de tres dosis de diclofenaco sódico en pacientes con dolor posoperatorio tras cirugía ortopédica, cirugía abdominal o cirugía torácica mayor.

Se asignan los pacientes aleatoriamente a placebo, 9,375 mg de diclofenaco sódico, 18,75 mg de diclofenaco sódico o 37,5 mg de diclofenaco sódico (razón 1:1:1:1). La formulación de diclofenaco es Dyloject™. Se registra la intensidad del dolor en el nivel inicial y luego se administra una administración en bolo i.v. del tratamiento asignado. Se administra la dosis asignada cada 6 horas durante tres días durante un total de 12 dosis. Los pacientes seleccionados para el estudio tienen 18 años o más con dolor de moderado a intenso tras operaciones quirúrgicas ortopédicas, torácicas o abdominales.

La medicación de rescate es un opioide i.v. y se permite para pacientes con control inadecuado del dolor tal como determina el paciente. Se usa opioide de rescate determinado por el investigador según la práctica actual.

Se obtienen puntuaciones de intensidad del dolor y alivio del dolor cada hora tras la primera hora y luego dos veces al día después de eso. Se mide la intensidad del dolor mediante SDID y se mide el alivio del dolor mediante TOTPAR. Se realiza dos veces al día una evaluación de los efectos adversos provocados relacionados con opioides. Se registran los efectos adversos espontáneos, los cambios en los signos vitales y los cambios en los hallazgos de laboratorio clínico. Se registran los índices de hemorragia antes y después de la finalización del ensayo. Se examinan diariamente la tromboflebitis y la cicatrización de heridas. Se realizan evaluaciones de seguimiento de la seguridad con el paciente entre el día 4 y 10 tras la operación y con los pacientes 30-37 días tras la operación.

EJEMPLO DE REFERENCIA 7: Diclofenaco i.v. para el tratamiento de dolor óseo en pacientes con cáncer.

Se realiza un estudio aleatorizado, de doble ciego, multicéntrico sobre la eficacia, seguridad y efectos de ahorro de opioides de diclofenaco sódico en pacientes con cáncer con dolor óseo de moderado a grave.

Se asignan los pacientes aleatoriamente a 37,5 mg de diclofenaco sódico o 7,5 mg de morfina. La formulación de diclofenaco es Dyloject™. Se registra la intensidad del dolor en el nivel inicial y luego se administra una administración en bolo i.v. del tratamiento asignado. Se administra la dosis asignada cada 6 horas durante cinco días durante un total de 20 dosis. Los pacientes seleccionados para el estudio tienen 18 años o más con dolor de moderado a intenso posterior a implicación ósea metastásica.

Se obtienen puntuaciones de intensidad del dolor y alivio del dolor cada hora tras la primera hora y luego dos veces al día después de eso. Se mide la intensidad del dolor mediante SDID y se mide el alivio del dolor mediante TOTPAR. Se realiza dos veces al día una evaluación de los efectos adversos provocados relacionados con opioides. Se registran los efectos adversos espontáneos, los cambios en los signos vitales y los cambios en los hallazgos de laboratorio clínico. También se registrarán dos veces al día la funcionalidad y satisfacción. Se determina una evaluación de la calidad de vida en el día cinco tras la cirugía. Se examinan los pacientes para determinar la calidad (quemazón, pulsátil, punzante, eléctrico, etc.) y la gravedad (escala numérica de clasificación del dolor de 11 puntos) del dolor diariamente. Se realizan evaluaciones de seguimiento de la seguridad con el paciente.

La medicación de rescate es un opioide i.v. y se permite para pacientes con control inadecuado del dolor tal como determina el paciente. Se usa opioide de rescate determinado por el investigador según la práctica actual.

La demostración de la seguridad y eficacia de Dyloject™ en pacientes con cáncer es importante porque los posibles efectos adversos de AINE pueden ser mayores en pacientes con cáncer y aquellos que están inmunocomprometidos. Los efectos de ahorro de opioides de Dyloject™, tanto en frecuencia como en duración, es otro factor importante puesto que los pacientes con cáncer e inmunocomprometidos también es probable que corran un mayor riesgo de reacciones adversas a opioides.

EJEMPLO DE REFERENCIA 8: Diclofenaco i.v. para tratamiento prolongado de dolor en pacientes en cuidado hospitalario o doméstico.

Se realiza un estudio aleatorizado, de doble ciego, multicéntrico sobre la eficacia de diclofenaco sódico de dosis baja en pacientes en entornos de cuidado doméstico u hospitalario a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

Se asignan los pacientes aleatoriamente a 18,75 mg de diclofenaco sódico más solución salina cada 6 horas, 18,75 mg de diclofenaco sódico más 5 mg de morfina cada 6 horas o 18,75 mg de diclofenaco sódico más 5 mg de morfina cada 12 horas. La formulación de diclofenaco es Dyloject™. Se registra la intensidad del dolor en el nivel inicial y luego se administra una administración en bolo i.v. del tratamiento asignado. Se administra la dosis asignada cada 6 ó 12 horas durante hasta 30 días. Los pacientes seleccionados para el estudio tienen 18 años o más en entornos de cuidado doméstico u hospitalario.

La medicación de rescate es un opioide i.v. y se permite para pacientes con control inadecuado del dolor tal como determina el paciente. Se usa opioide de rescate determinado por el investigador según la práctica actual.

Se obtienen puntuaciones de intensidad del dolor y alivio del dolor cada hora tras la primera hora y luego dos veces al día después de eso. Se mide la intensidad del dolor mediante SDID y se mide el alivio del dolor mediante TOTPAR. Se examinan los pacientes para determinar la calidad (quemazón, pulsátil, punzante, eléctrico, etc.) y la gravedad (en una escala numérica de clasificación del dolor de 11 puntos) del dolor diariamente. Se realiza dos veces al día una evaluación de los efectos adversos provocados relacionados con opioides durante los primeros cinco días y luego dos veces a la semana después de eso. Se realizan evaluaciones de seguimiento de la seguridad con el paciente. Se determina una evaluación de la calidad de vida en los días 15 y 30 del tratamiento.

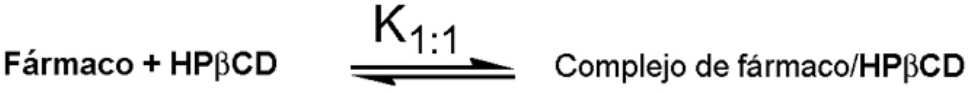
EJEMPLO 9: Análisis del efecto farmacocinético de HPβCD en un complejo de diclofenaco sódico-HPβCD.

I. Métodos

El papel de las ciclodextrinas, tales como HPβCD, en medicamentos parenterales es principalmente la solubilización de fármacos lipófilos escasamente solubles en agua o bien por medio de la formación de complejos de inclusión o bien por medio de mecanismos alternativos tales como formación de complejos de no inclusión y nanopartículas. HPβCD representa una especie de un recipiente que mejora las propiedades de transporte de un fármaco y por tanto promueve su eficacia. Tras la inyección intravenosa, una molécula de fármaco se someterá a dos procesos de competencia: interacción con moléculas de ciclodextrina e interacción con componentes del plasma, siendo principalmente estos últimos HSA. Dependiendo del equilibrio entre la afinidad del fármaco a HPβCD y HSA, existe un riesgo hipotético de que la ciclodextrina pueda provocar una alteración drástica de la farmacocinética del medicamento coadministrado que puede conducir a inactivación del fármaco y otras reacciones adversas. Cuanto más fuerte es la interacción fármaco/ciclodextrina y más débil es la interacción fármaco/componentes del plasma, menos probable es que se manifiesten los riesgos de insuficiencia terapéutica o seguridad aumentada. Además, cuando la constante de estabilidad del complejo de fármaco/ciclodextrina, $K_{1:1}$, es lo suficientemente alta como para resistir el efecto contrario de dilución, un fármaco está menos disponible para la interacción con componentes del plasma.

Con el fin de predecir la posibilidad de una influencia desfavorable de la ciclodextrina sobre la farmacocinética del fármaco, se ha propuesto un modelo teórico relativamente sencillo. Se basa en la sugerencia de que pueden aplicarse dos clases de equilibrios para disoluciones de fármaco/ciclodextrina previstas para inyección intravenosa (i.v.). El primer equilibrio tiene lugar en el agua antes de la inyección parenteral y puede caracterizarse mediante la siguiente ecuación:

Agua pura:



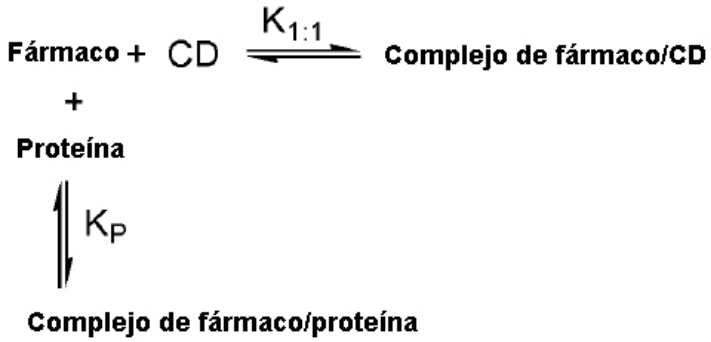
$$K_{1:1} = \frac{[D/CD]}{[D]\cdot[CD]}$$

$$f_{CD} = \frac{[D/CD]}{[D]+[D/CD]}$$

en la que $K_{1:1}$ es la constante de estabilidad del complejo 1:1 de fármaco/HPβCD en la formulación acuosa, [D] es la concentración de fármaco libre, [CD] es la concentración de HPβCD libre y [D/CD] es la concentración del complejo de fármaco/HPβCD, y f_{CD} es la fracción unida a HPβCD en la disolución acuosa.

Tan pronto como la disolución se haya inyectado en el sistema sanguíneo, tiene lugar otro proceso de equilibrio competitivo, es decir interacción de fármaco/proteínas plasmáticas:

Plasma:



en la que K_P es la constante de estabilidad para el complejo 1:1 de fármaco/proteína plasmática. En este caso la fracción unida será:

$$K_P = \frac{f_P}{[P]\cdot(1-f_P)}$$

$$K_P = \frac{[D/P]}{[D]\cdot[P]}$$

$$f_{CD\,plasma} = \frac{[D/CD]}{[D]+[D/CD]+[D/P]}$$

en donde f_P es la fracción unida a proteína plasmática, [P] es la concentración de proteína plasmática libre, $f_{CD\ plasma}$ es la fracción unida a HPβCD en plasma y [D/P] es la concentración del complejo de fármaco/proteína plasmática.

Se hicieron las siguientes suposiciones. En primer lugar, las interacciones de ciclodextrina/componentes del plasma se ignoran con respecto a la farmacocinética del fármaco. Esto se basa en los datos de la bibliografía que indican que la HPβCD muy hidrófila presenta una unión a proteínas plasmáticas insignificante (Sideris *et al.*, Pharm Res 1994; 11:90-5). En segundo lugar, el único componente del plasma que se tiene en cuenta es HSA, que es el componente principal de las proteínas plasmáticas. Aunque otros componentes, tales como globulina y colesterol, están presentes en el plasma humano, se cree que su contribución al efecto de unión al fármaco es insignificante en comparación con HSA. Además, la presencia de tales componentes debe reducir más que potenciar el efecto de

HPβCD.

Se determinó que la concentración en plasma de HPβCD máxima tras la administración de Dyloject™ era de 70 μg/ml en sujetos sanos normales y de 106 μg/ml en sujetos con insuficiencia renal moderada. En los siguientes cálculos, se supone que la concentración en plasma de HPβCD es de 106 μg/ml (correspondiente a 0,106 g/litro o $7,57x10^{-5}$ M). La concentración de HSA en plasma es de entre $5x10^{-4}$ y $7,5x10^{-4}$ M. Se supone que la concentración de HSA en plasma promedio es de $6x10^{-4}$ M.

Se extrajeron los valores de $K_{1:1}$ para complejos de fármaco/HPβCD de la bibliografía disponible. Cuando están disponibles valores de $K_{1:1}$ para un complejo de fármaco/HPβCD dado de más de una fuente, se usó el valor más fiable, basándose en la calidad científica de la fuente y el uso de condiciones experimentales (temperatura, composición de los medios, etc.) más próximas a las del plasma.

II. Resultados

Se buscaron datos para casi 200 fármacos diferentes, de los que 64 tenían información suficiente para permitir cálculos. Tal como se muestra en la tabla 3, los valores de $K_{1:1}$ para los fármacos sometidos a prueba oscilaban entre 2 M^{-1} (fenofibrato) y 40.000 M^{-1} (telmisartán). La unión a proteínas plasmáticas oscilaba entre aproximadamente el 20% y más del 99% aunque el 68% estaban ≥90% unidos a proteínas y más del 40% estaban ≥97% unidos a proteínas. Incuso para telmisartán con su valor de $K_{1:1}$ de 40.000 M^{-1}, sólo el 2,9% estará unido a HPβCD en plasma. Este pequeño grado de unión tendrá un efecto mínimo sobre las fracciones libre o unida (a proteínas plasmáticas) de telmisartán, y por tanto HPβCD no tendrá prácticamente ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco. Ninguno de los 63 fármacos sometidos a prueba tiene valores de $K_{1:1}$ suficientemente altos como para afectar a la unión a proteínas plasmáticas suficientemente como para alterar su farmacocinética. En todos los casos, menos del 10% del fármaco estaba unido a HPβCD en plasma. En resumen, en todos los casos HPβCD dará como resultado una disminución de menos del 10% en las concentraciones de fármaco libre y unido a proteínas en plasma a la concentración de HPβCD pico en plasma de 106 μg/ml.

Los cálculos de la tabla 3 se basan en la unión de competición entre HPβCD y HSA. Tal como se mencionó anteriormente la contribución de otras proteínas plasmáticas se ignora, como la unión de HPβCD a compuestos circulantes adicionales tales como colesterol. Sin embargo, el efecto de otros compuestos en plasma que pueden competir con el fármaco por HPβCD sólo puede reducir los valores de $f_{CD\ plasma}$ presentados en la tabla 3. Por tanto, los valores calculados en la tabla 3 para la unión fraccional a HPβCD en plasma ($f_{CD\ plasma}$) son valores máximos, y se espera que los valores reales sean inferiores. La tabla 3 muestra el cálculo de la fracción de fármaco de diclofenaco sódico a ciclodextrina en agua pura ($f_{CD\ agua\ pura}$) y en plasma ($f_{CD\ plasma}$) a una concentración de HPβCD de 106 μg/ml (correspondiente a 0,106 g/litro o $7,57x10^{-5}$ M).

Tabla 3: Cálculo de la fracción de diclofenaco sódico unida a ciclodextrina

Fármaco	V_d[a] (l/kg)	PM[b] (Da)	Cmáx[c] (M)	$K_{1:1}$[d] (M^{-1})	f_{CD} agua pura[e] (%)	Unión a proteína[f] (%)	f_{CD} plasma[g] (%)
Acetaminofeno	0,95	151	$5,0x10^{-5}$	400[h]	3,0	20	0,6
Ácido acetilsalicílico	0,15	180	$5,3x10^{-4}$	100[1]	0,8	80	0,2
Acetazolamida	0,2	222	$1,6x10^{-4}$	60[h]	0,5	95	0,02
Aciclovir	0,70	225	$7,2x10^{-6}$	770[2]	5,5	33	3,8
Allegra-D (fexofenadina)	3,5	373	$1,1x10^{-6}$	410[3]	3,0	70	0,9
Amoxicilina	0,3	365	$6,5x10^{-5}$	2,5[h]	0,02	20	0,02
Atropina	2,0	289	$7,4x10^{-9}$	65[h]	0,49	50	0,00
Bactrim (sulfametoxazol)	0,25	253	$2,3x10^{-4}$	360[6]	2,7	70	0,8
Bimatoprost	0,67	416	$1,9x10^{-10}$	1.900[i]	13	88	1,7
Budesonida	3,0	431	$5,4x10^{-6}$	3.300[4]	20	90	2,4
Bupivacaína	1,0	288	$6,9x10^{-6}$	13[5]	0,1	95	0,00
Carbamazepina	1,4	236	$3,4x10^{-5}$	630[6]	4,5	75	1,1
Carvedilol	1,7	407	$4,0x10^{-4}$	580[7]	4,2	98	0,1
Cefdinir	0,35	395	$7,3x10^{-6}$	59[8]	0,4	70	0,1
Cefixima	1,0	453	$3,6x10^{-4}$	1.400[9]	9,5	65	3,5
Celecoxib	6,5	381	$1,9x10^{-6}$	630[10]	4,5	97	0,1
Cefalotina	0,26	396	$7,6x10^{-5}$	70[11]	0,5	80	0,1
Cloranfenicol	0,80	323	$1,3x10^{-4}$	120[12]	0,9	80	0,2
Clordiazepóxido	0,50	300	$9,6x10^{-6}$	380[13]	2,8	96	0,1
Clortalidon (clortalidona)	4,0	339	$1,9x10^{-5}$	115[14]	0,9	75	0,2
Ciclosporina	3,0	1203	$7,3x10^{-4}$	70[15]	0,5	80	0,1
Cilest (betametasona)	1,2	393	$2,9x10^{-7}$	3.000[16]	18	64	7,5
Clomipramina	12	315	$1,3x10^{-4}$	9.600[17]	42	97	2,1
Diazepam	1,1	285	$3,5x10^{-6}$	400[18]	2,9	98	0,06

Diclofenaco Na	0,17	318	$1,3x10^{-5}$	116[h]	0,88	99,5	0,00
Difenhidramina	7,0	255	$6,2x10^{-7}$	1.600[19]	10	80	2,4
Nitrato de econazol	Tópico	445	$5,5x10^{-6}$	13[20]	0,1	(96)	0,00
Etodolaco	0,4	287	$1,7x10^{-4}$	60[21]	0,5	99	0,00
Estradiol	1	272	$5,3x10^{-10}$	2.000[22]	13	97	0,5
Ezetimiba	1,5	409	$1,2x10^{-8}$	1.300[23]	9,0	90	1,0
Fenofibrato	0,9	361	$2,8x10^{-5}$	2[24]	0,02	99	0,00
Fentanilo	4	337	$1,4x10^{-8}$	72[25]	0,5	85	0,1
Finasterida	1	373	$1,0x10^{-7}$	3.800[h]	22	90	2,8
Fluoxetina	27	309	$1,8x10^{-7}$	310[h]	2,3	95	0,1
Flurbiprofeno	0,12	244	$6,2x10^{-5}$	7.500[26]	36	99	0,6
Furosemida	0,2	331	$8,6x10^{-6}$	2.100[27]	14	99	0,2
Glimeprida	0,11	491	$1,1x10^{-6}$	630[28]	4,6	99,5	0,02
Glipizida	0,2	446	$1,4x10^{-6}$	360[29]	2,7	99	0,03
Haloperidol	18	376	$8,8x10^{-8}$	2.100[30]	14	92	1,3
Ibuprofeno	0,18	206	$2,8x10^{-4}$	5.000[31]	27	99	0,4
Indometacina	1	358	$5,6x10^{-6}$	700[32]	5,0	99	0,05
Ketoprofeno	0,15	254	$1,9x10^{-5}$	110[h]	0,8	99	0,001
Ketorolaco	0,21	376	$1,8x10^{-6}$	270[h]	2,0	99	0,02
Lidocaína	1,1	234	$5,6x10^{-6}$	17[h]	0,13	70	0,04
Acetato de medroxiprogesterona	-	387	$1,8x10^{-6}$	260[33]	1,9	90	0,2
Meloxicam	2	351	$3,0x10^{-6}$	1.600[34]	11	99	0,1
Miconazol	20	416	$2,9x10^{-8}$	940[h]	6,6	92	0,6
Midazolam	2	326	$4,5x10^{-7}$	400[h]	2,9	97	0,1
Nabumetona	0,2	228	$1,6x10^{-4}$	3,000[35]	19	99	0,2
Naproxeno	0,16	230	$3,4x10^{-4}$	2,000[36]	13	99	0,2
Nicardipina	8,3	480	$5,3x10^{-7}$	16[37]	0,1	95	0,00
Omeprazol	0,35	354	$4,1x10^{-6}$	70[38]	0,5	96	0,03
Ondansetrón	1,7	293	$9,0x10^{-7}$	180[39]	1,3	75	0,3
Oxaprozina	0,15	293	$7,8x10^{-4}$	1.400[40]	9,5	99	0,1
Pantoprazol	0,15	383	$6,5x10^{-6}$	420[41]	3,1	98	0,06
Prednisolona	1,5	360	$1,3x10^{-6}$	2.400[42]	15	90	1,8
Propofol	60	178	$1,4x10^{-5}$	1.600[43]	11	99	0,1
Sertalina	20	306	$4,6x10^{-7}$	36[44]	0,3	98	0,00
Sildenafilo	1,5	475	$9,3x10^{-7}$	70[45]	0,5	96	0,02
Tadalafilo	0,9	389	$1,3x10^{-6}$	360[46]	2,7	94	0,2
Telmisartán	7	515	$2,8x10^{-6}$	40.000[47]	75	99	2,9
Testosterona	122	288	$6,8x10^{-10}$	12.000[48]	48	98	1,8
Zolpidem	0,54	307	$4,4x10^{-7}$	150[49]	1,1	93	0,08

[a] V_D - volumen de distribución

[b] PM - peso molecular

[c] Cmáx - concentración de fármaco máxima en plasma basándose en la farmacocinética del fármaco y la administración de una dosis de fármaco normal

[d] $K_{1:1}$ - constante de estabilidad de un complejo de inclusión 1:1 (con número de referencia en superíndice)

[e] $f_{CD\ agua\ pura}$ - fracción de fármaco unida a ciclodextrina en agua pura

[f] Unión a prote. - fracción de fármaco unida a proteína (f_P)

[g] $f_{CD\ plasma}$ - fracción de fármaco unida a ciclodextrina en plasma

[h] basándose en datos no publicados

[i] Patente estadounidense n.º 6.933.289

Los resultados indican que ninguno 63 fármacos coadministrados comúnmente de manera perioperatoria tenían una unión a proteínas plasmáticas alterada en tanto como el 10% cuando se administran al mismo tiempo que Dyloject™. Por tanto, no parecería que se requirieran ajustes de la dosificación para un intervalo amplio de fármacos perioperatorios administrados simultáneamente con Dyloject™.

La contribución de otras proteínas plasmáticas y la contribución de la unión a HPβCD de otros compuestos del plasma tales como colesterol se ignoran en este cálculo. En plasma, otros compuestos que pueden competir con el fármaco por HPβCD reducirán los valores de $f_{CD\ plasma}$ presentados en la tabla 3. Por tanto, el valor calculado en la

tabla 3 para la fracción unida a HPβCD en plasma ($f_{CD\ plasma}$) es un valor máximo. Puesto que nada del diclofenaco sódico se unió a HPβCD en plasma, HPβCD no da como resultado una disminución en la concentración de diclofenaco sódico libre y diclofenaco sódico unido a proteínas en plasma a la concentración de HPβCD pico en plasma de 106 μg/ml. La constante de estabilidad para diclofenaco sódico es de 116 M^{-1}. Esta cantidad de unión baja tendrá un efecto insignificante sobre la fracción de diclofenaco sódico que está unido a proteínas plasmáticas o sobre la fracción del fármaco no unido en plasma. Por tanto, HPβCD no tendrá prácticamente ningún efecto sobre la farmacocinética del fármaco.

Las siguientes referencias se indican en la tabla 3.

[1]Choudhury *et al.*, Pharm Res 1993; 10:156-9.

[2]Aicart *et al.*, J Incl Phenom Macroc Chem 2003; 47:161-5.

[3]Al Omari *et al.*, Drug Dev Ind Pharm 2007; 33:1205-15.

[4]Vozone *et al.*, J Incl Phenom Macroc Chem 2003 (fecha de volumen 2002); 44:111-5.

[5]Moraes *et al.*, Int J Pharm 2007; 331:99-106.

[6]Loftsson *et al.*, Int J Pharm. 2005; 302:18-28.

[7]Bhutani *et al.*, JSci Ind Res 2007; 66830-4.

[8]Aleem *et al.*, J Pharm Biomed Anal 2008; 47:535-40.

[9]Documento WO/2008/110080; pág. 28.

[10]Chowdary *et al.*, AAPS Pharm Sci Tech 2006; 7:79.

[11]Loftsson *et al.*, Pharmazie 1994; 49:292-3.

[12]Hirayama *et al.*, Eur J Pharm Sci 1997; 5:23-30.

[13]Loftsson *et al.*, Acta Pharm Nord 1989; 1:185-94.

[14]Soica *et al.*, Revista de Chimie (Bucarest, Rumanía) 2007; 58:606-11.

[15]Malaekeh-Nikouei *et al.*, J Incl Phenom Macroc Chem 2007; 59:245-50.

[16]Piel *et al.*, Int J Pharm 2006; 312:75-82.

[17]Misiuk *et al.*, Anal Lett 2008; 41:543-60.

[18]Loftsson *et al.*, J Incl Phenom Macroc Chem 2007; 57:545-52.

[19]Le Corre *et al.*, Int J Pharm 1998; 169:221-8.

[20]Morin *et al.*, J Liq Chrom Rel Tech 2000; 23:727-39.

[21]Loftsson *et al.*, J Pharm Sci 2002; 91:2307-16.

[22]Cappello *et al.*, Drug Dev Ind Pharm 2009; 35:877-86.

[23]Patel *et al.*, J Incl Phenom Macroc Chem 2008; 60:241-51.

[24]Palmieri *et al.*, S.T.P. Parma Sci 1997; 7:174-81.

[25]Holvoet *et al.*, Int J Pharm 2003; 265:13-26.

[26]Maitre *et al.*, Drug Dev Ind Pharm 2007; 33:311-26.

[27]Vlachou *et al.*, J Biomater Appl 2003; 17:197-206.

[28]Ammar *et al.*, Int J Pharm 2006; 309:129-38.

[29]Zhang *et al.*, Guangpuxue Yu Guangpu Fenxi 2008; 28:711-4.

[30]Loukas *et al.*, J Pharm Biomed Anal 1997; 16:263-8.

[31]Mura *et al.*, Int J Pharm 1998; 166:189-203.

[32]Masson *et al.*, Int J Pharm 1998; 164:45-55.

[33]Loftsson *et al.*, Int J Pharm 1993; 98:225-30.

[34]Baboota *et al.*, J Incl Phenom Macroc Chem 2005; 51:219-24.

[35]Valero *et al.*, J Incl Phenom Macroc Chem 1999; 35:663-77.

[36]Mura P *et al.*, Int J Pharm 2003; 260(2):293-302.

[37]Fernandes *et al.*, Eur J Pharm Sci 2002; 15:79-88.

[38]Loftsson *et al.*, Int J Pharm 2005; 302:18-28.

[39]Cho *et al.*, Int J Pharm 2008; 349:101-7.

[40]Maestrelli *et al.*, J Incl Phenom Macroc Chem 2009; 63:17-25.

[41]Documento WO/2003/059393; pág. 16.

[42]Larsen *et al.*, J Pharm Sci 2005; 94:507-15.

[43]Loftsson *et al.*, Int J Pharm 2005; 302:18-28.

[44]Chen *et al.*, Sepu 2004; 22:595-600.

[45]Al Omari *et al.*, J Pharm Biomed Anal 2006; 41:857-65.

[46]Badr-Eldin *et al.*, Eur J Pharm Biopharm 2008; 70:819-27.

[47]Shewale *et al.*, Int J Chem Sci 2008; 6:1449-54.

[48]Zia *et al.*, Pharm Res 2001; 18:667-73.

[49]Trapani *et al.*, J Pharm Sci 2000; 89:1443-51.

EJEMPLO 10: Formulación novedosa inyectable de diclofenaco en comparación con ketorolaco intravenoso o placebo para dolor agudo de moderado a intenso tras cirugía pélvica o abdominal: un estudio multicéntrico de doble ciego, aleatorizado, de múltiples dosis.

Se desarrolló adicionalmente el ejemplo 2 tal como se proporciona a continuación.

I. Métodos

1. Pacientes

En 16 centros de los EE.UU., se seleccionaron adultos de 18-65 años de edad si tenían una cirugía pélvica o abdominal programada en el plazo de 2 semanas. Los criterios de inclusión clave fueron dolor posoperatorio de moderado a intenso, definido como una intensidad de ≥50 mm en una escala analógica visual (EVA) de 0-100 mm en el plazo de 6 horas tras la cirugía, y peso >50 kg. Se aplicaron criterios de exclusión a los periodos preoperatorio, intraoperatorio y posoperatorio. Los criterios de exclusión preoperatorios clave fueron una historia de enfermedad crónica o asma grave, un acontecimiento cardiovascular reciente (≤6 meses) o electrocardiograma (ECG) anómalo clínicamente significativo en la selección, consumo de aspirina (excepto <325 mg/día para protección cardiaca antiplaquetaria), opioides, distintos de AINE, otros analgésicos comunes, tranquilizantes mayoritarios y minoritarios o antihistamínicos ≤24 horas antes del inicio del fármaco de estudio (excepto si se administran durante la cirugía), consumo de un inhibidor de monoamina oxidasa, triptófano, carbamazepina o valproato ≥2 semanas antes del nivel inicial, cualquier anomalía de laboratorio clínicamente significativa, y ulceración péptica previa o presente, hemorragia gastrointestinal (GI), o cualquier diatesis hemorrágica. Además, se interrumpieron inhibidores de COX-2 o AINE de acción prolongada 3 días antes de la cirugía. También se excluyeron sujetos en el caso de una alergia conocida a diclofenaco, AINE, morfina, anestésicos o cualquier excipiente de la preparación del estudio, receta de cualquier otro medicamento en investigación en el plazo de 3 meses antes de la administración del fármaco de estudio, consumo de drogas o alcohol conocido o sospechado, y no querer permanecer en el centro de investigación clínica durante 2 noches o regresar en el plazo de 5-9 días para una visita de seguimiento de seguridad. Los sujetos femeninos con una prueba de embarazo positiva en el plazo de 24 horas de la cirugía o que estaban lactando en la selección también se excluyeron. Los criterios de exclusión intraoperatorios fueron incisión subcostal durante la cirugía y uso concomitante de AINE o acetaminofeno (otros medicamentos intraoperatorios no estaban restringidos). Los sujetos con ECG de nivel inicial posoperatorio anómalo se excluyeron de la participación en el estudio. Además, no se permitió la analgesia controlada por el paciente (PCA) antes o durante la dosificación del fármaco de estudio. Se permitieron óxido nitroso y barbituratos o benzodiazepinas de acción muy corta, siempre que hubiera un periodo de lavado de ≥1,5 horas antes de la administración del fármaco de estudio, para evitar efectos residuales sobre las

evaluaciones de la intensidad del dolor. Si precedía un tiempo de lavado insuficiente (<1,5 horas) a la dosificación del fármaco de estudio programada, el paciente no se incluyó en el estudio, y no recibió el fármaco de estudio. No se permitió anestesia regional posoperatoria.

2. *Diseño del estudio*

Este fue un estudio en fase 3 multicéntrico, de múltiples dosis, de múltiples días, aleatorizado, de doble ciego, controlado por principio activo y por placebo, de grupos paralelos. En el plazo de 6 horas de de la finalización de la cirugía, los pacientes que notificaron una puntuación de dolor de EVA ≥50 mm y cumplían todos los otros requisitos de elegibilidad se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro grupos de tratamiento (razón 1:1:1:1): HPβCD-diclofenaco, 18,75 mg o 37,5 mg; ketorolaco trometamina 30 mg; o placebo. Las asignaciones se realizaron según un código numérico al azar generado por ordenador, y el personal clínico y los pacientes estaban ciegos a la asignación del fármaco de estudio. La primera dosis del medicamento de estudio (bolo i.v. de 1 ml) la recibieron los pacientes en todas las ramas de tratamiento en el plazo del periodo de las primeras 6 horas (tabla 4).

Tabla 4. Características demográficas y clínicas en el nivel inicial[a]

Parámetro, n=331	Placebo, n=76 n (%)	Ketorolaco 30 mg, n=82 n (%)	Diclofenaco 18,75 mg, n=86 n (%)	Diclofenaco 37,5 mg, n=87 (%)
Edad, años				
Media (DE)	42,8 (9,66)	42,9 (11,42)	42,6 (11)	43,3 (10,83)
Género				
Masculino	15 (19,7%)	15 (18,3%)	13 (15,1%)	19 (21,8%)
Femenino	61 (80,3%)	67 (81,7%)	73 (84,9%)	68 (78,2%)
Origen étnico				
Caucásico	62 (81,6)	60 (73,2)	68 (79,1)	65 (74,7)
Asiático	0	2 (2,4)	0	2 (2,3)
Hispano	8 (10,5)	10 (12,2)	10 (11,6)	10 (11,5)
Afroamericano	6 (7,9)	10 (12,2)	6 (7,0)	9 (10,3)
Otro	0	0	2 (2,3)	1 (1,1)
Altura, cm				
Media (DE)	166,6 (8,13)	167,6 (9,76)	165,5 (10,3)	167,2 (9,62)
Peso, kg				
Media (DE)	82,6 (19,29)	84,2 (23,9)	83,4 (18,3)	83,9 (18,67)
Intervalo	46-142	41-157	47-150	53-155
Tiempo hasta la primera dosis, min				
Media (DE)	132,8 (101,5)	123,3 (96,2)	128,2 (93,8)	136,2 (110,1)
Mediana	93,5	85,0	89,0	92,0
Intervalo	5-417	7-373	5-376	12-371
Procedimiento quirúrgico[b]				
Histerectomía abdominal	25 (18 (72,0%), 7 (28,0%))	20 (17 (85,0%), 3 (15,0%)	29 (22 (75,9%),7 (24,1%))	18 (15 (83,3%), 3 (16,7%))
Histerectomía vaginal	9 (0 (0,0%), 6 (66,7%))	15 (0 (0,0%), 10 (66,7%))	13 (0 (0,0%), 6 (46,2%))	20 (0 (0,0%), 13 (65,0%))
Cirugía abdominal	14 (3 (21,4%), 11 (78,6%))	12 (2 (16,7%), 10 (83,3%))	12 (2 (16,7%), 10 (83,3%))	12 (4 (33,3%), 8 (66,7%))
Reparación de hernia inguinal	9 (8 (88,9%), 1 (11,1%))	14 (13 (92,9%), 1 (7,1%))	10 (9 (90,0%), 1 (10,0%))	11 (10 (90,9%), 1 (9,1%))
Miomectomía	3 (3 (100,0%), 0 (0,0%))	5 (5 (100,0%), 0 (0,0%))	3 (3 (100,0%), 0 (0,0%))	6 (6 100,0%), 0 (0,0%))
Colectomía parcial	3 (2 (66,7%), 1 (33,3%))	3 (3 (100,0%), 0 (0,0%))	1 (0 (0,0%), 1 (100,0%))	2 (0 (0,0%), 2 (100,0%))
Cirugía pélvica	4 (1 (25,0%), 3 (75,0%))	5 (1 (20,0%), 4 (80,0%))	6 (0 (0,0%), 6 (100,0%))	6 (0 (0,0%) 6 (100,0%))
Salpingooforectomía	2 (0 (0,0%), 2 (100,0%))	3 (2 (66,7%), 1 (33,3%))	5 (3 (60,0%), 2 (40,0%))	2 (2 (100,0%), 0 (0,0%))
Reparación de hernia ventral	1 (1 (100,0%), 0 (0,0%))	1 (1 (100,0%), 0 (0,0%))	3 (3 (100,0%), 0 (0,0%))	3 (2 (66,7%), 1 (33,3%))
Otro	6 (2 (33,3%), 4 (66,7%))	4 (2 (50,0%), 2 (50,0%))	4 (3 (75,0%), 1 (25,0%))	7 (3 (42,9%), 4 (57,1%))
Intensidad del dolor en el nivel inicial, EVA[c]				
n[d]	76	80	85	86
Media (DE)	67,7 (14,12)	67,8 (13,81)	67,0 (12,58)	70,8 (15,64)

Mediana	65,5	65,0	65,0	69,0
Intervalo	50-98	50-99	50-100	50-100

[a]Número de pacientes por centro de estudio que oscila entre 1-80, proporcionando 10 centros 1-20 sujetos, proporcionando 4 centros 21-40 sujetos y proporcionando 2 centros >40 sujetos.

[b]Total (n procedimientos abiertos (% del total), n procedimientos laparoscópicos (% del total)); obsérvese que para algunos pacientes, no se especificó abierto frente a laparoscópico

[c]EVA = escala analógica visual (0-100 mm).

[d]Cuatro sujetos aleatorizados no tenían valores de la intensidad del dolor en el nivel inicial y no se incluyeron en esta evaluación

La administración de la primera dosis de fármaco de estudio se tomó como tiempo 0, y todos los puntos de tiempo de dosificación y evaluación posteriores estaban en relación con el momento de la primera dosis de fármaco de estudio. Se recibieron las inyecciones posteriores cada 6 horas hasta las altas o hasta que el paciente se retiró/abandonó el estudio, debido o bien a un acontecimiento adverso (AE), control inadecuado del dolor, incumplimiento del protocolo del estudio, o según el criterio del investigador. Se observó a los pacientes durante al menos 48 horas desde el nivel inicial (inicio del fármaco de estudio), a menos que se les diera el alta antes, y durante hasta 5 días.

Estuvo disponible medicación de rescate (morfina i.v. en bolo 5 mg, ajustada hasta 7,5 mg tras 30 minutos si la analgesia era inadecuada) a petición del paciente, hasta una vez cada 3 horas en cualquier momento tras la administración de la dosis inicial del fármaco de estudio, pero se alentó a los pacientes a que esperaran al menos 1 hora tras la inyección del medicamento de estudio. No se les negó a los pacientes medicación de rescate, y si no se logró una analgesia adecuada con morfina, se retiró el paciente del estudio y se le administró medicación contra el dolor según la práctica habitual del investigador.

3. *Evaluaciones y mediciones de los resultados*

Se evaluó la intensidad del dolor en reposo la registraron los sujetos en una EVA de 0-100 mm (0 = “sin dolor”; 100 = “el peor dolor imaginable”) a puntos de tiempo especificados (5, 10, 15, 30, 45 minutos, y 1, 2, 3, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45 y 48 horas; véase el calendario del estudio tal como se muestra en la figura 6) a lo largo de las 48 horas siguientes a la primera dosis del medicamento de estudio. La figura 6 muestra que tras cumplir los criterios de selección y calificación en el nivel inicial, los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante 2-5 días. Se indican los puntos de tiempo de evaluación de la seguridad y evaluación de la eficacia clave. Los pacientes que permanecieron en el centro más tiempo evaluaron su dolor cada 6 horas hasta el alta. La medida de eficacia primaria fue SDID (en mm·horas) a lo largo del intervalo de tiempo de 0-48 hora tras la primera dosis de fármaco de estudio. Los pacientes notificaron las evaluaciones y las registraron usando herramientas estandarizadas. Se calculó la diferencia de intensidad del dolor (DID) en cada punto de tiempo restando la intensidad del dolor registrada de la intensidad del dolor en el nivel inicial. Se calculó la SDID como el área bajo la curva de las puntuaciones de DID. Las medidas de eficacia secundaria fueron:

• SDID a lo largo de 0-24 horas

• alivio del dolor total (área bajo la curva de alivio del dolor durante los intervalos de 0-24 y 0-48 horas (0-72, 0-96 y 0-120 horas también, si lo permitían los datos); el alivio del dolor se registró usando una EVA de 0-100 mm (0 = “sin alivio”; 100 = “(alivio) del dolor completo a los mismos puntos de tiempo en los que se registró la intensidad del dolor (excluyendo el nivel inicial)

• proporción de pacientes con reducción clínicamente significativa (≥ 30%) de la intensidad del dolor (frente al nivel inicial, usando una EVA de 0-100 mm)

• DID en cada evaluación programada

• tiempo desde la administración de fármaco de estudio hasta la administración de medicación de rescate

• frecuencia y cantidad de medicación de rescate

• evaluación global notificada por el paciente del fármaco de estudio a las 24 y 48 horas en una escala categórica de 5 puntos (“excelente”, “muy bueno”, “bueno”, “aceptable”, “malo”).

Los pacientes regresaron para un seguimiento de seguridad 5-9 días tras el nivel inicial, y recibieron una llamada de teléfono de seguimiento 30 días tras el nivel inicial. Las evaluaciones de seguridad incluían exámenes físicos, pruebas de laboratorio, signos vitales, ECG de 12 derivaciones y evaluación de tromboflebitis en el sitio de inyección del fármaco de estudio usando una escala de 6 puntos (tabla 5 y figura 6). Se registraron los AE a lo largo de todo el estudio.

Tabla 5. Escala de tromboflebitis en el sitio de inyección

Grado / escala	Gravedad / descripción
0	Sin reacción
1	Dolor a la palpación a lo largo de la vena
2	Dolor a la palpación continuo o dolor con enrojecimiento
3	Hinchazón palpable o trombosis dentro de la longitud de la cánula
4	Hinchazón palpable o trombosis más allá de la longitud de la cánula
5	Como para el grado 4, con infección manifiesta

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra de estudio se basó en el cálculo de que ochenta pacientes en la población de intención de tratar (ITT) por grupo de tratamiento proporcionaría una potencia del 80% para detectar una diferencia en la intensidad del dolor de 540 mm·horas entre los grupos de placebo y diclofenaco a lo largo de un periodo de 48 horas. Se basó este cálculo en una desviación estándar estimada de 1.200 mm·horas proyectada a partir de Christensen *et al.*, Anesth Prog (2011); 58:73-81.

Se realizaron análisis de eficacia usando Software® de análisis estadístico, y a menos que se indique lo contrario hacen referencia a la población de intención de tratar. Se calcularon medidas de eficacia de SDID y puntuaciones de alivio del dolor usando la regla trapezoidal. Para los cálculos de SDID, las evaluaciones tras la administración de medicación de rescate o tras la retirada debido a AE o falta de eficacia se imputaron según reglas especificadas previamente. Si se requirió medicación de rescate, se obtuvieron evaluaciones de alivio e intensidad del dolor antes de la administración de analgésico de rescate. Si se administró medicación de rescate en el plazo de 3 horas de la siguiente evaluación programada, se continuó con la peor evaluación a lo largo de las 6 horas precedentes. Si las evaluaciones necesarias para hacer esto no estaban disponibles, se imputaron evaluaciones con la puntuación de nivel inicial. Para pacientes que abandonaron debido a AE o falta de eficacia, se continuó con las puntuaciones de nivel inicial. Se aplicaron las mismas reglas a las evaluaciones de alivio del dolor.

Se analizaron DID, la cantidad de medicación de rescate y la evaluación global del paciente usando modelos de análisis de covarianza con el tratamiento y el centro como factores y la intensidad del dolor en el nivel inicial como covariable. Se sometieron a prueba las diferencias entre los tratamientos activos y el placebo con contrastes lineales. Se realizaron comparaciones con respecto a la medida de eficacia primaria tal como sigue: 37,5 mg de diclofenaco frente a placebo al nivel de significación de 0,05; si el resultado era significativo, se sometió a prueba 18,75 mg de diclofenaco frente a placebo al nivel de significación de 0,05. Se empleó ketorolaco como comparador activo para confirmar la sensibilidad del ensayo. No se realizaron comparaciones entre los grupos de diclofenaco y ketorolaco, ya que el estudio no tenía potencia para discernir diferencias significativas entre tratamientos activos.

La proporción de pacientes que notifican una reducción ≥30% desde el nivel inicial en la intensidad del dolor se analizó con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel como el centro como variable de estratificación. Se analizó el tiempo hasta una reducción significativa (≥30%) en la intensidad del dolor y el tiempo hasta la administración de medicación de rescate con técnicas de análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Se usó estadística descriptiva para AE, resultados de las pruebas de laboratorio, signos vitales, tromboflebitis y resultados de ECG. Se usó regresión logística para estimar el riesgo relativo de acontecimientos cardiovasculares.

II. Resultados

Conjuntamente, se asignaron 348 pacientes aleatoriamente a una rama de tratamiento tras la cirugía (≥85 sujetos por grupo de tratamiento) y 331 recibieron ≥1 dosis de fármaco de estudio (véase la figura 7). La figura 7 muestra la distribución de pacientes en grupos de estudio y los motivos para la retirada del estudio. De los 17 sujetos que se aleatorizaron pero no recibieron fármaco de estudio, el principal motivo para la exclusión fue no poder cumplir los criterios de elegibilidad, tal como se explicó de manera resumida anteriormente (12/17 sujetos (70,6%)). De estos 12 sujetos, un dolor insuficiente en la escala de EVA fue el motivo predominante para la exclusión (9/12 (75%)). Los 331 pacientes que recibieron ≥1 dosis de tratamiento se incluyeron en la población de ITT y se evaluaron para determinar la demografía, la eficacia y la seguridad. La distribución de la población de ITT entre los grupos de tratamiento fue tal como sigue: placebo, n=76; 18,75 mg de diclofenaco, n=86; 37,5 mg de diclofenaco, n=87; ketorolaco, n=82. La mayoría de los pacientes (80,1%, n=265) completaron el estudio. La mediana del número de dosis recibidas a lo largo de los grupos de tratamiento fue de 8 (intervalo, 1-13). Cuarenta y nueve pacientes (14,8%) recibieron fármaco de estudio durante 1 día, 267 (80,6%) durante 2 días y 15 (4,5%) durante ≥3 días.

La mayoría de los pacientes eran de sexo femenino (81%) y de origen étnico caucásico (77%; tabla 4). La edad media en cada grupo de tratamiento era de 43 años, y el peso corporal medio de los sujetos era de 84 kg. No hubo diferencias significativas a lo largo de los grupos de tratamiento para cualquier característica de nivel inicial (todas $p > 0,05$). La intensidad del dolor en el nivel inicial media agregada era de 68,4 mm, dentro del intervalo moderado-intenso. En el nivel inicial, el 60% de pacientes tenían dolor moderado ($50 < EVA < 70$) y el 40% tenían dolor intenso (EVA >70). La intensidad del dolor en el nivel inicial no era significativamente diferente entre los grupos de tratamiento.

1. Eficacia

1.1. *Medida de eficacia primaria*

A lo largo de las primeras 48 horas tras el inicio del fármaco del estudio, SDID media fue significativamente mayor para ambas dosis de HPβCD-diclofenaco (18,75 mg, p = 0,032; 37,5 mg, p = 0,0001), y para ketorolaco (p < 0,0001), que para placebo (véase la figura 8). La figura 8 muestra la suma de diferencias de intensidad de dolor (SDID) de 0-24 horas y 0-48 horas. Se evaluó la intensidad de dolor mediante la escala analógica visual (EVA) en el nivel inicial y a intervalos especificados en las 48 horas posteriores a la primera dosis de fármaco. Se calculó la diferencia de intensidad de dolor como la intensidad de dolor en el nivel inicial intensidad menos la intensidad de dolor en cada evaluación programada (los números mayores indican mayor alivio del dolor). Se mostró la SDID para los periodos de tiempo de 0-24 y 0-48 horas para placebo, 30 mg de ketorolaco, 18,75 mg de diclofenaco y 37,5 mg de diclofenaco (las barras de error indican el error estándar (EE)). No hubo diferencias significativas en SDID entre tratamientos activos. *$p < 0,05$, **$p < 0,0001$ frente a placebo. Estos resultados concordaron independientemente de la intensidad de dolor de nivel inicial. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre los tres grupos de tratamiento activo.

1.2. *Medidas de eficacia secundaria*

De manera similar al intervalo de 0-48 horas, SDID a lo largo del intervalo de 0-24 fue significativamente mayor que placebo para ambas dosis de HPβCD-diclofenaco (18,75 mg, p = 0,015; 37,5 mg, p < 0,0001) y ketorolaco, (p < 0,0001) (figura 3). Para el periodo de 0-72 horas, 18,75 mg de diclofenaco no condujeron a una SDID significativamente mayor que placebo (p = 0,08), pero 37,5 mg de diclofenaco (p=0,0010) y ketorolaco (p=0,0018) mejoraron significativamente la SDID. La DID media fue de manera constante mayor con los tratamientos activos que con placebo a lo largo de las primeras 45 horas, con la excepción de las evaluaciones de 6 horas y 30 horas.

El criterio para el alivio del dolor significativo (reducción ≥ 30%) se basó en el umbral notificado previamente como significativo para el dolor agudo en el entorno posoperatorio. Durante el primer periodo de dosificación de 6 horas, el 55,3% (n=42) de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una reducción de ≥ 30% en la intensidad de dolor, mientras que el 76,8% (n=63) de los pacientes con ketorolaco, el 64,3% (n=54) de los pacientes con 18,75 mg de HPβCD-diclofenaco y el 69,8% (n=60) de pacientes con 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco notificaron una reducción de ≥ 30%. El tiempo medio hasta la reducción de ≥ 30% en la intensidad de dolor entre sujetos que notificaron esta disminución en el plazo de 6 tras la primera dosis de fármaco de estudio fue rápido en todos los grupos de tratamiento (27-33 minutos para la población de ITT modificada). Los tiempos medios hasta la reducción de ≥ 30% en la intensidad de dolor no difirieron entre ninguno de los grupos de tratamiento activo y el placebo (todos p > 0,05).

El alivio del dolor total fue significativamente mayor con tratamiento activo que con placebo a lo largo de los intervalos de tiempo de 0-24 y 0-48 horas (p = 0,0002 y 0,0008, respectivamente). El uso tanto de 18,75 mg como de 37,5 mg de diclofenaco dio como resultado un alivio del dolor total medio significativamente mayor que el placebo (18,75 mg: p=0,037 para el intervalo de 0-24 horas y 0,038 para el intervalo de 0-48 horas; 37,5 mg: p = 0,0018 para los intervalos de 0-24 y 0-48 horas), como lo hizo el uso de 30 mg de ketorolaco (p < 0,0001 para el intervalo de 0-24 horas y p = 0,0001 para el intervalo de 0-48 horas). No hubo diferencias significativas entre tratamientos activos.

La mediana de tiempo hasta la administración de morfina de rescate en la población de ITT fue de 2:07 (horas:minutos) (IC del 95%: 1:15 - 2:40) para placebo, pero fue significativamente más largo con 18,75 mg de diclofenaco (3:14, IC del 95%: 2:10 - 5:05; p = 0,014 frente a placebo) y ketorolaco (4:15, IC del 95%: 3:05 - no estimable; p = 0,0007 frente a placebo). El tiempo hasta la administración de morfina de rescate no cumplió la significación estadística frente a placebo con 37,5 mg de diclofenaco. (2:24, IC del 95%: 1:50 - 4:23; p = 0,0574).

Cantidad y frecuencia de la administración de opioides de rescate: El tratamiento activo disminuyó la frecuencia de administración de morfina de rescate, y para todos los intervalos de tiempo estudiados, los pacientes con tratamientos activos requirieron significativamente menos morfina en comparación con el grupo de placebo (véase la figura 9). La figura 9 muestra la cantidad media de morfina de rescate administrada. La medicación de rescate (morfina intravenosa) estaba disponible en cualquier momento tras la dosis inicial del fármaco de estudio. Sin embargo, se animó a los sujetos a esperar al menos 1 hora tras la dosificación inicial de fármaco de estudio. Se muestra la morfina de rescate media administrada por día tras la cirugía para los días 1 (0-24 horas), 2 (24-48 horas) y 3 (48-72 horas). La dosis acumulada total recibida tras la cirugía (0-72 horas) fue de 15,9 mg para el placebo, de 8,5 mg para ketorolaco (30 mg), de 8,8 mg para la dosis de 18,75 mg de diclofenaco y de 7,4 mg para la dosis de 37,5 mg de diclofenaco. **$p < 0,0001$ frente a placebo para intervalos de 0-24, 0-48 y 0-72 horas. Para el intervalo de 0-24 horas, los pacientes que recibieron 18,75 mg de diclofenaco, 37,5 mg de diclofenaco o 30 mg de ketorolaco experimentaron reducciones del 39%, el 44% y el 40% en la dosificación de morfina de rescate, respectivamente, en comparación con los tratados con placebo (todos p ≤ 0,0001). Todos los tratamientos activos condujeron también a una reducción significativa en la dosificación de morfina a lo largo de los intervalos de 0-48 y 0-72 horas (todos p ≤ 0,0001).

Las evaluaciones globales de pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento activo fueron significativamente superiores a placebo (p < 0,001) tanto a las 24 como a las 48 horas, sin diferencias significativas entre grupos de

tratamiento activo. En total, el 83%-87% de los pacientes en los grupos de tratamiento activo evaluaron su fármaco de estudio como “bueno”, “muy bueno” o “excelente” a las 48 horas.

2. *Seguridad*

Globalmente, el 84,6% (280/331) de los pacientes experimentaron ≥1 AA. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada. Náuseas, flatulencia y dolor/irritación en el sitio de inyección fueron los AA notificados más comúnmente entre los pacientes que recibieron tratamientos activos (tabla 6). Se ha demostrado que el dolor de moderado a intenso es un factor de riesgo para las náuseas y los vómitos posoperatorios, 17 que fueron ambos los notificados más comúnmente en el grupo de placebo (tabla 6).

Tabla 6. Resumen de acontecimientos adversos

AA (n=331 sujetos totales)	Placebo, n=76 n (%)	30 mg de ketorolaco, n=82 n (%)	18,75 mg de diclofenaco, n=86 n (%)	37,5 mg de diclofenaco, n=87 n (%)	Diclofenaco total, n=173 n (%)
Náuseas	29 (38,2%)	22 (26,8%)	26 (30,2%)	22 (25,3%)	48 (27,7%)
Flatulencia	19 (25,0%)	22 (26,8%)	22 (25,6%)	12 (13,8%)	34 (19,7%)
Dolor, irritación en el sitio de inyección	5 (6,6%)	17 (20,7%)	19 (22,1%)	14 (16,1%)	33 (19,1%)
Estreñimiento	11 (14,5%)	8 (9,8%)	17 (19,8%)	16 (18,4%)	33 (19,1%)
Cefalea	15 (19,7%)	14 (17,1%)	9 (10,5%)	7 (8,0%)	16 (9,2%)
Insomnio	9 (11,8%)	7 (8,5%)	9 (10,5%)	7 (8,0%)	16 (9,2%)
Vómitos	11 (14,5%)	7 (8,5%)	7 (8,1%)	5 (5,7%)	12 (6,9%)
Creatinina fosfocinasa (CPK) en sangre aumentada	3 (3,9%)	12 (14,6%)	7 (8,1%)	6 (6,9%)	13 (7,5%)
Fiebre	8 (10,5%)	9 (11,0%)	2 (2,3%)	6 (6,9%)	8 (4,6%)
Tromboflebitis	9 (11,8%)	6 (7,3%)	6 (7,0%)	3 (3,4%)	9 (5,2%)
Prurito	5 (6,6%)	3 (3,7%)	4 (4,7%)	6 (6,9%)	10 (5,8%)
Taquicardia	5 (6,6%)	4 (4,9%)	2 (2,3%)	2 (2,3%)	4 (2,3%)
Diarrea	3 (3,9%)	6 (7,3%)	2 (2,3%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)
Número de pacientes que experimentan ≥ 1 AA	62 (81,6%)	72 (87,8%)	73 (84,9%)	73 (83,9%)	146 (84,4%)

Sesenta y siete pacientes (20,2%) en toda la población de estudio experimentaron al menos un AA considerado relacionado con el tratamiento por el investigador. La incidencia de AA relacionados con el tratamiento fue del 23,2% (19/82) en el grupo de 30 mg de ketorolaco, del 19,8% (17/86) en el grupo de 18,75 mg de diclofenaco, del 19,7% (15/76) en el grupo de placebo y del 18,4% (16/87) en el grupo de 37,5 mg de diclofenaco). Se produjo un AA grave (AAG, hematoma abdominal) en el grupo de ketorolaco y se consideró posiblemente relacionado con el tratamiento. De nueve AA que provocaron la retirada del estudio, se sospechó que uno (edema periférico moderado, en el grupo de 18,75 mg de diclofenaco) estaba relacionado con el tratamiento. No hubo muertes.

La incidencia de AA cardiovascular fue del 5,4% (18/331), globalmente, del 9,2% (7/76) en el grupo de placebo, del 6,1% (5/82) en el grupo de ketorolaco, del 4,6% (4/87) en el grupo de 37,5 mg de diclofenaco y del 2,3% (2/86) en el grupo de 18,75 mg de diclofenaco. Ningún AA cardiovascular se consideró relacionado con el tratamiento. Análisis por terceras partes enmascaradas de ECG no revelaron hallazgos clínicamente significativos. El dolor/irritación en el sitio de inyección fue más común en los grupos de tratamiento activo que con placebo (tabla 6). Se notificaron elevaciones límite de leves a moderadas de enzimas hepáticas para el 2%-5% de los pacientes en los cuatro grupos. No se notificaron AA hepáticos ni relacionados con el riñón ni insuficiencia aguda hepática o renal.

La incidencia de AA relacionados con hemorragia fue del 6,6% (5/76) en el grupo de placebo, del 6,1% (5/82) en el grupo de ketorolaco, del 5,7% (5/87) en el grupo de 37,5 mg de diclofenaco y del 2,3% (2/86) en el grupo de 18,75 mg de diclofenaco (tabla 7). No hubo disminuciones en la hemoglobina ni las plaquetas entre el nivel inicial y el seguimiento en ningún grupo de tratamiento. Entre los sujetos que recibieron anticoagulantes o medicaciones con propiedades anticoagulantes, el análisis a posteriori reveló que 4/105 (3,8%) sujetos que recibieron cualquier dosis de diclofenaco notificaron ≥1 AA relacionado con hemorragia, mientras que 3/49 (6,1%) y 4/47 (8,5%) de los grupos de ketorolaco y placebo, respectivamente, tenían AA relacionados con hemorragia.

Tabla 7. Acontecimientos adversos relacionados con hemorragia y cicatrización de heridas

Pacientes, n=331 total	Placebo, n=76 n (%)	30 mg de ketorolaco, n=82 n (%)	18,75 mg de diclofenaco, n=86 n (%)	37,5 mg de diclofenaco, n=87 n (%)	Diclofenaco total, n=173 n (%)
Pacientes con anticoagulantes concomitantes	47 (62%)	49 (60%)	55 (64%)	50 (58%)	105 (61%)
Tipo de AA relacionado con hemorragia[a]					
Anemia	3 (3,9%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	4 (4,6%)	4 (2,3%)

Hemorragia rectal	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Hemorragia vaginal	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Hematoma	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (0,6%)
Hematoma abdominal	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Complicación en el sitio de incisión	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Complicación de heridas	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dehiscencia de heridas	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pacientes totales con AA relacionado con hemorragia	5 (6,6%)	5 (6,1%)	2 (2,3%)	5 (5,7%)	7 (4,0%)
Pacientes totales con anticoagulantes concomitantes con AA relacionado con hemorragia	4 (8,5%)	3 (6,1%)	2 (3,6%)	2 (4,0%)	4 (3,8%)

[a] Acontecimiento adverso

Los resultados de este estudio establecen la eficacia analgésica de HPβCD-diclofenaco inyectable en múltiples dosis para el tratamiento del dolor posoperatorio agudo, confirmando y ampliando los datos de dos ensayos aleatorizados, de doble ciego, que establecían la eficacia de HPβCD-diclofenaco en dosis única tras la extracción del tercer molar (Leeson *et al*., Reg Anesth Dolor Med (2007);32:303-10; Christensen *et al*., Anesth Prog (2011);58:73-81). Leeson *et al.,* encontraron que tanto formulaciones de 75 mg de HPβCD-diclofenaco como de 75 mg de diclofenaco inyectable original fueron superiores a placebo en lo que se refiere al criterio de valoración primario de alivio del dolor total a lo largo de 4 horas, y perfiles de AA similares demostrados. En un segundo estudio, 14 en que los pacientes fueron elegibles sólo si tenían una intensidad de dolor clasificada según EVA de nivel inicial de moderado a intenso, HPβCD-diclofenaco fue superior a placebo para el alivio del dolor total a lo largo de 6 horas para 4 de 5 dosis sometidas a prueba (75, 37,5, 18,75 y 9,4 mg). Además, las dosis de 37,5 mg y 75 mg de HPβCD-diclofenaco fueron superiores a placebo en la evaluación más temprana de alivio de dolor (5 minutos), mientras que una dosis convencional de 30 mg dosis de ketorolaco no lo fue.

Las formulaciones de diclofenaco inyectables que contienen propilenglicol y alcohol bencílico, la forma hasta ahora disponible fuera de los EE.UU. para la prevención o el tratamiento del dolor posoperatorio, requieren infusión lenta a lo largo de un periodo de 30-120 minutos. Este estudio demuestra que la administración de un bolo i.v. pequeño de HPβCD-diclofenaco sin una dosis de carga es eficaz para el tratamiento de dolor agudo de moderado a intenso tras cirugía abdominal o pélvica. La administración de dosificaciones de 18,75 mg o 37,5 mg cada 6 horas proporcionó eficacia analgésica significativa con respecto al placebo. La eficacia analgésica también fue significativa en sujetos que reciben una dosis convencional de 30 mg de ketorolaco. Los tres fármacos activos fueron significativamente más eficaces que el placebo tal como se mide por la suma de diferencias de intensidad de dolor, alivio del dolor total y cantidad promedio de morfina de rescate. No se notificaron AAG relacionados con el tratamiento en cualquiera de los grupos de dosis de diclofenaco, mientras que se sospechó que un AAG (hematoma abdominal) notificado en el grupo de ketorolaco estaba relacionado con el tratamiento. Ni diclofenaco ni ketorolaco estaban asociados con una incidencia aumentada de AA relacionado con hemorragia.

Confirmando la experiencia clínica, el uso de medicación de rescate en este estudio fue el mayor en las primeras 24 horas tras la operación. El efecto de ahorro de opioides de los tratamientos activos, en comparación con placebo, fue $\geq$ 40% durante cada intervalo de tiempo estudiado, un hallazgo clave dado que el metanálisis revela que una reducción de morfina de esta magnitud disminuye significativamente la incidencia de vómitos y sedación posoperatorio. Los efectos de ahorro de opioides significativos se observaron previamente con diclofenaco inyectable en un estudio que comparaba una dosis única de 75 mg de diclofenaco i.v. con 60 mg de ketorolaco i.v. y placebo en 102 pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica (Alexander *et al.*, J Clin Anesth (2002);14:187-92). Los AINE redujeron las necesidades de morfina frente a placebo en hasta el 29% durante 24 horas, y redujeron significativamente las náuseas, los vómitos y el prurito posoperatorio.

La inmensa mayoría de la bibliografía sobre el uso de AINE para el control del dolor posoperatorio agudo multimodal describe los AINE como útiles generalmente para el dolor de leve a moderado, pero no intenso. En este estudio, sin embargo, la inyección i.v. en bolo de diclofenaco (y el agente de comparación activo, ketorolaco) demostraron eficacias para el dolor intenso, así como para el moderado, extendiendo de ese modo la aplicabilidad clínica de los AINE a una intensidad de dolor que no se pensaba previamente que pudiera controlarse de manera rutinaria con un AINE más cantidades mínimas de medicación con opioides de rescate. Además, la capacidad de administrar esta formulación mediante bolo en contraposición a una infusión prolongada ofrece la oportunidad de un comienzo más rápido de alivio del dolor, así como un tiempo reducido de que la vía i.v. no pueda usarse para administrar agentes concomitantes, potencialmente incompatibles.

En conclusión, este estudio demuestra que una formulación i.v. novedosa de diclofenaco, un AINE bien establecido con un perfil de seguridad conocido, proporciona un alto grado de eficacia para el tratamiento del dolor agudo moderado e intenso tras cirugía abdominal o pélvica. Dentro de la población de pacientes estudiada, ambas dosis de HPβCD-diclofenaco (18,75 mg y 37,5 mg) proporcionaron una eficacia analgésica significativamente mayor que el placebo, como lo hizo el agente de comparación activo ketorolaco. Para el tratamiento del dolor, como con la

farmacoterapia en general, se recomienda que los médicos usen la menor dosis eficaz durante el tiempo necesario más corto. La capacidad del HPβCD-diclofenaco que va a usarse como opción analgésica primaria para pacientes que llegan a la UCPA con dolor moderado o intenso, tal como se demuestra en este estudio, puede ofrecer ventajas con respecto a otras formulaciones no narcóticas parenterales, particularmente cuando la exposición a dosificaciones altas de los AINE y/o los opioides suponen un riesgo significativo para el paciente.

EJEMPLO 11: Eficacia analgésica y seguridad de una formulación inyectable novedosa de diclofenaco en comparación con ketorolaco intravenoso y placebo tras cirugía ortopédica: Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego, de múltiples dosis.

El ejemplo 1 se desarrolló adicionalmente tal como se proporciona a continuación.

I. Materiales y métodos

1. Pacientes

Tras la aprobación de la junta de revisión institucional (IRB) y el consentimiento informado por escrito aprobado por la IRB, se seleccionó a los pacientes en 12 centros de estudio. Los criterios de inclusión clave incluyeron 18-85 años de edad, peso 36-136 kg y expectativa de dolor posquirúrgico de moderado a intenso que requiere analgesia i.v. continua tras cirugía ortopédica electiva. Los criterios de exclusión clave incluyeron deshidratación en los de edad avanzada, historia reciente de acontecimientos cardiovasculares, historia de úlceras gástricas, insuficiencia renal o hepática grave y uso reciente de otros analgésicos (tabla 8).

Tabla 8. Criterios de exclusión

• Deshidratado y edad > 65 años
• Historia reciente (≤ 6 meses) de acontecimiento cardiovascular (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
• Historia de estados no controlados, tales como erosión/ulceración gástrica o diástesis hemorrágica, insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca que requirió hospitalización en el mes anterior del examen o que en opinión del investigador hizo que su participación en el estudio fuera desaconsejable
• Uso reciente (≤ 2 semanas) de un inhibidor de monoaminooxidasa, triptófano, carbamazepina o valproato
• Uso reciente (≤ 24 horas) de aspirina (excepto 325 mg o menos de dosificación diaria cardioprotectora), otros AINE, u otros analgésicos comunes; adyuvantes analgésicos que actúan centralmente; tranquilizantes; o antihistamínicos, excepto medicamentos administrados durante la cirugía. Todos los opioides, AINE de acción prolongada o inhibidores de ciclooxigenasa-2 deben haberse interrumpido ≤ 3 días antes de la cirugía.
• Disfunción hepática determinada por la puntuación de Child-Pugh > 9
• Examen de creatinina sérica > 3 mg/dl
• Inyección de corticosteroides intraarticular en el plazo de los últimos 3 meses, a menos que la operación consistiera el sustituir una sola articulación inyectada; entonces la exclusión fue el plazo del último mes

2. Diseño del estudio

Fue un estudio multicéntrico, de múltiples dosis, de múltiples días, aleatorizado, de doble ciego, controlado por principio activo y placebo, de grupos paralelos. Los pacientes con dolor moderado o intenso en el plazo de 6 horas tras la operación, definido como intensidad del dolor de ≥ 50 mm en una escala analógica visual (EVA) de 0-100 mm, se asignaron aleatoriamente a HBβPD-diclofenaco i.v., ketorolaco o placebo (razón 2:1:1).

Las asignaciones se realizaron según un código de número aleatorio generado por ordenador. También se estratificó la aleatorización por cohorte de riesgo (alto riesgo, riesgo no alto o peso alto [≥ 95 kg]) en el nivel inicial (véase la figura 10) y por estancia larga prevista (>24 horas) frente a estancia corta, dando como resultado seis niveles dentro de programa de aleatorización. La figura 10 muestra la distribución de pacientes aleatorizados. Un total de 277 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio y compusieron las poblaciones de intención de tratar y seguridad. Globalmente, 239 (86%) pacientes completaron el estudio (51/72 con placebo, 71%; 56/60 con ketorolaco, 93%; 132/145 con diclofenaco, 91%). Los pacientes de “alto riesgo” se definieron como los que pesaban <50 kg, tenían ≥ 65 años de edad, se sometieron a terapia médica para la úlcera, tenían una insuficiencia renal (a creatinina en suero 1,9-3,0 mg/dl) o hepática (puntuación de Child-Pugh 6-9), o una historia de perforación o hemorragia gastrointestinal.

La dosis de HPβCD-diclofenaco fue de 37,5 mg en la cohorte de riesgo no alto, de 18,75 mg en la cohorte de alto riesgo, y 50 mg en la cohorte de peso alto. La dosis de ketorolaco fue de 30 mg en las cohortes de riesgo no alto y de peso alto y de 15 mg en la cohorte de alto riesgo. Los pacientes en todos los grupos de tratamiento recibieron una inyección i.v. en bolo cada 6 horas hasta que se les dio el alta. Los pacientes se observaron durante al menos 24 horas desde el nivel inicial (inicio del fármaco del estudio) y durante hasta 5 días. Todos los fármacos de estudio estaban enmascarados para el investigador y el paciente; los niveles de dosis de los tratamientos de estudio

individuales no estaban enmascarados.

Se dispuso de morfina i.v. de rescate si el fármaco de estudio primario no proporcionó alivio y se suministró según fue necesario en incrementos de 2,5 mg y sin superar un total de 7,5 mg cada tres horas. Se animó a los pacientes a esperar al menos 30 minutos tras el inicio del fármaco del estudio para solicitar morfina, para permitir que el fármaco de estudio primario comenzara a ejercer efectos analgésicos, pero nunca se negó.

3. Mediciones y evaluaciones de resultados

La medida de eficacia primaria fue la suma de diferencias de intensidad de dolor (SDID) a lo largo de cinco intervalos: 0-24, 0-48, 0-72, 0-96 y 0-120 horas que se calcularon sumando la diferencia en intensidad de dolor (mediante una escala analógica visual de 0-100) desde el nivel inicial en puntos de tiempo designados. Las medidas de eficacia secundarias fueron: alivio del dolor total a lo largo de 0-24, 0-48, 0-72, 0-96 y 0-120 horas (globalmente y en el subgrupo de pacientes con dolor intenso en el nivel inicial), la proporción de pacientes que logra reducción en intensidad de dolor clínicamente significativa (≥ 30%), diferencia de intensidad de dolor (DID) en cada evaluación programada, la cantidad y frecuencia de administración de morfina de rescate y la evaluación global del paciente en una escala de 5 puntos (0, Malo; 1, Aceptable; 2, Bueno; 3 Muy bueno; 4 Excelente). Los pacientes clasificaron el fármaco de estudio cada 24 horas tras el comienzo de la dosificación y a la finalización/terminación temprana.

Los pacientes evaluaron su dolor en el nivel inicial y en puntos de tiempo especificados a lo largo de las siguientes 24 horas (5, 10, 15, 30, 45 minutos, y 1, 2, 3, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 horas tras la primera dosis). Los que permanecieron en el centro más tiempo evaluaron su dolor cada 3 horas hasta que se les dio el alta. Las evaluaciones de seguridad incluyeron exploraciones físicas, análisis de laboratorio, signos vitales, electrocardiografía de 12 derivaciones, evaluación de tromboflebitis en el sitio de inyección, y un cuestionario prospectivo de cicatrización de heridas suministrado por el investigador. Se registraron los acontecimientos adversos (AA) entre la cirugía y la aleatorización, no sólo tras el nivel inicial, con el fin de distinguir AA emergentes del tratamiento.

4. Análisis estadístico

Se necesitó una muestra de 120 pacientes con HPβCD-diclofenaco (incluyendo ambas dosis) y 60 pacientes con placebo para proporcionar una potencia del 95% para detectar una diferencia clínicamente significativa para cada intervalo de tiempo en la medida de eficacia primaria. Se basó este cálculo en una desviación estándar estimada de 468 durante el intervalo de 0-24 horas obtenido a partir de un ensayo central, aleatorizado, controlado por placebo del promotor realizado en una población quirúrgica ortopédica.

Se realizaron análisis de eficacia usando Software® de análisis estadístico, y a menos que se indique de otra manera se refiere a la población de intención de tratar. El análisis de SDID, diferencia de intensidad de dolor, alivio del dolor total, evaluación global del paciente y cantidad de medicación de rescate se basaron en modelos de análisis de covarianza (ANCOVA), con el tratamiento y el centro como factores y el dolor en el nivel inicial como covariable. Los intervalos de confianza se basaron en la desviación estándar agrupada obtenida de un modelo de ANCOVA. Se sometieron a prueba las diferencias de tratamiento con contrastes lineales.

Todas las pruebas de significación estadística fueron bilaterales a menos que la prueba realizada fuera inherentemente unilateral. Valores de P de interacción <0,1 se consideraron significativos; de lo contrario, valores de P <0,05 se consideraron significativos. For SDID, se realizaron comparaciones entre HPβCD-diclofenaco y placebo en el siguiente orden: 0-24, 0-48, 0-72, 0-96 y 0-120 horas. Si cualquiera de las comparaciones no pudo demostrar significación estadística, no se realizaron comparaciones adicionales. El alivio del dolor total se analizó de manera similar.

Se analizaron la proporción de pacientes que lograba una reducción en la intensidad del dolor de al menos el 30% y la frecuencia de uso de medicación de rescate con pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel, con el centro como variable de estratificación.

Para los cálculos resumidos, las evaluaciones tras la administración de medicación de rescate o tras la retirada debido a acontecimientos adversos (AA) o falta de eficacia se imputaron según reglas especificadas previamente. Para los análisis de subgrupos de intensidad de dolor, se aplicó un conjunto de reglas de imputación más conservador y simplificado.

II. Resultados

1. Pacientes

Se aleatorizaron un total de 277 pacientes y recibieron ≥1 dosis del fármaco de estudio (véase la figura 10). En total, completaron el estudio 239 pacientes (86%). El motivo más frecuente de retirada fue falta de eficacia (31 pacientes, 11%), que fue lo más común en el grupo de placebo y la población de estancia larga. La mayoría de los participantes del estudio eran mujeres (178 pacientes, 64%) y De raza blanca (255 pacientes, 92%) (véase la tabla 9). La edad media fue de 55 años y 82 pacientes (30%) tenían ≥ 65 años de edad. Seis pacientes (2%) pesaban <50 kg y 66

(24%) pesaban >95 kg.

Tabla 9. Características demográficas y clínicas de nivel inicial

Parámetro	HPβCD-diclofenaco (N=145)	Ketorolaco (N=60)	Placebo (N=72)	Total (N=277)
Sexo, n (%)				
Hombre	53 (36,6)	20 (33,3)	26 (36,1)	99 (35,7)
Mujer	92 (63,4))	40 (66,7)	46 (63,9)	178 (64,3)
Edad, años				
Media (DE)	55,9 (14,35)	54,9 (15,77)	54,5 (15,67)	55,3 (14,97)
Peso, kg				
Media (DE)	88,86 (21,79)	87,42 (18,89)	87,12 (22,99)	88,10 (21,45)
Intervalo	45,0-143,2	53,2-136,4	47,7-138,3	45,0-143,2
Cohorte de riesgo, n (%)				
Riesgo no alto	63 (43,4)	28 (46,7)	32 (44,4)	123 (44,4)
Alto riesgo	46 (31,7)	18 (30,0)	24 (33,3)	88 (31,8)
Peso alto	36 (24,8)	14 (23,3)	16 (22,2)	66 (23,8)
Categoría de riesgo, n (%)				
Edad ≥ 65 años	42 (29,0)	17 (28,3)	23 (31,9)	82 (29,6)
Peso < 50 kg	5 (3,4)	0	1 (1,4)	6 (2,2)
Insuficiencia hepática	3 (2,1)	0	1 (1,4)	4 (1,4)
Historia de úlcera	0	1 (1,7)	0	1 (0,4)
Duración de estancia, n (%)				
Estancia corta (≤ 24 horas)	62 (42,8)	28 (46,7)	32 (44,4)	122 (44,0)
Estancia larga (> 24 horas)	83 (57,2)	32 (53,3)	40 (55,6)	155 (56,0)
Intervención quirúrgica, n (%)				
Bunionectomía, otra del pie	46 (31,7)	20 (33,3)	23 (31,9)	89 (32,1)
Artoplastia de rodilla	38 (26,2)	16 (26,7)	22 (30,6)	76 (27,4)
Otra cirugía de rodilla	23 (15,9)	5 (8,3)	6 (8,3)	34 (12,3)
Artoplastia de cadera	19 (13,1)	6 (10,0)	7 (9,7)	32 (11,6)
Cirugía de columna vertebral	4 (2,8)	2 (3,3)	5 (6,9)	11 (4,0)
Escisión o reparación de tejido blando de extremidad inferior	6 (4,1)	2 (3,3)	3 (4,2)	11 (4,0)
Otra cirugía de hombro	3 (2,1)	5 (8,3)	2 (2,8)	10 (3,6)
Cirugía de tobillo	3 (2,1)	2 (3,3)	2 (2,8)	7 (2,5)
Intensidad de dolor de nivel inicial, EVA				
Media (DE)	69,54 (14,23)	72,17 (15,19)	66,83 (13,12)	69,40 (14,23)
Mediana	66,00	71,00	64,00	66,00
Intervalo	50-100	50-100	50-100	50-100
Intensidad Moderada (≥ 50-70 mm, EVA)	84(57,9%)	29(48,3%)	46(63,9%)	159(57,4%)
Intensa (≥ 70 mm, EVA)	61(42,1%)	31(51,7%)	26(36,1%)	118(42,6%)
	66,00	71,00	64,00	66,00

AINE = fármaco antiinflamatorio no esteroideo; DE = desviación estándar; EVA = escala analógica visual de 0-100 mm.

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para ninguna característica de nivel inicial, o bien global o bien dentro de cualquier cohorte de riesgo, en la duración de la cirugía, la duración de la anestesia o el tiempo desde el fin de la cirugía hasta el inicio de la dosis del estudio. La mayoría de los pacientes recibieron el fármaco de estudio durante ≤ 3 días (≤ 1 día, 153 pacientes, 55%; ≤ 2 días, 169 pacientes, 61%; ≤ 3 días, 252 pacientes, 91%; ≤ 5 días, 277 pacientes, 100%). De los 277 pacientes, 169 (61%) tuvieron 1-8 dosis, 83 (30%) tuvieron 9-12 dosis y 25 (9%) tuvieron >13 dosis.

La intensidad de dolor media global en EVA fue de 69 mm en el nivel inicial (véase la tabla 9), y no difirió entre grupos de tratamiento o cohortes de riesgo. En total, 157 (57%) de los 277 pacientes tuvieron dolor moderado (50 mm ≤ EVA < 70 mm) y 118 (43%) tuvieron dolor intenso (EVA ≥ 70 mm). Once pacientes se asignaron a la cohorte de riesgo equivocada en el nivel inicial, y en 4 casos, se ajustó la dosificación. Los análisis de subgrupo presentados aquí se basan en los niveles de dosis recibida.

2. Eficacia

En todos los intervalos de tiempo, la suma media de diferencias de intensidad de dolor (SDID) fue significativamente mayor para diclofenaco y ketorolaco que para placebo (*P* < 0,0001) (véase la figura 1). La figura 1 muestra la suma de diferencias de intensidad de dolor (SDID) a lo largo del tiempo. Se muestran puntuaciones medias de SDID y

errores estándar para cinco intervalos de tiempo para placebo, ketorolaco y HPβCD-diclofenaco. Los valores más grandes indican una reducción mayor de dolor desde el nivel inicial. Los porcentajes de valores de SDID imputados a lo largo de 0-48, 0-72, 0-96 y 0-120 horas fueron del 47%, el 54%, el 62% y el 68%, respectivamente. "*" representa que el valor de *P* es < 0,0001 frente al placebo. Esos resultados concordaban con las intensidades de dolor en nivel inicial. No hubo diferencias significativas en los valores de SDID basándose en la duración de la estancia.

El alivio del dolor total a lo largo de 0-24, 0-48, 0-72, 0-96 y 0-120 horas fue significativamente mejor con HPβCD-diclofenaco y ketorolaco que con placebo (*P* < 0,0001). En el subgrupo de 118 (43%) de 277 pacientes que tenían dolor intenso en el nivel inicial, el alivio del dolor total a lo largo de todos los intervalos de tiempo fue significativamente mejor con HPβCD-diclofenaco y ketorolaco que con placebo (*P* ≤ 0,05).

Se logró reducción de dolor clínicamente significativa (≥ 30% de reducción en la intensidad) por 117 (81%) de los 145 pacientes con HPβCD-diclofenaco y 45 (75%) de los 60 pacientes con ketorolaco, en comparación con 31 (43%) de los 72 pacientes con placebo. La proporción de pacientes que tuvieron reducción de dolor significativa con HPβCD-diclofenaco fue significativamente superior a la proporción con ketorolaco a los 10 minutos, 42 horas, 48 horas y 60 horas (*P* ≤ 0,05 para todas las comparaciones).

HPβCD-diclofenaco puso de manifiesto una analgesia de comienzo más rápido tal como se mide por la diferencia de intensidad de dolor. HPβCD-diclofenaco fue significativamente mayor que placebo a los 10 minutos (*P* = 0,03), mientras que ketorolaco requirió 30 minutos (*P* = 0,006). Para los tratamientos activos, se mantuvo la separación estadística del placebo durante 120 horas. Las evaluaciones globales de los pacientes para los tratamientos activos fueron significativamente superiores que para el placebo (*P* < 0,0001) (véase la figura 11). La figura 11 muestra la evaluación global del paciente en la última valoración. En la última valoración, las puntuaciones medias para los tratamientos activos fueron significativamente superiores que para placebo (*P* < 0,0001), clasificando 99 (70,2%) de 141 pacientes con HPβCD-diclofenaco y 34 (57,6%) de 59 pacientes con ketorolaco sus fármacos como "muy buenos" o "excelentes," frente a 16 (22,9%) de los 70 pacientes con placebo.

3. Rescate

Los pacientes tratados con HPβCD-diclofenaco requirieron significativamente menos morfina que el grupo control con placebo (*P* < 0,0001) (véase la figura 2). La figura 2 muestra la cantidad acumulada de medicación de rescate administrada a lo largo del tiempo. La necesidad de morfina total a lo largo de los primeros 5 días fue un 42% menor con HPβCD-diclofenaco que con placebo (11,8 frente a 20,5 mg), y en cada intervalo de tiempo, el efecto de ahorro de opioides fue ≥ 40% con HPβCD-diclofenaco en comparación con placebo. "*" representa que el valor de *P* es < 0,0001 frente a placebo. "#" representa que el valor de *P* es < 0,05 frente a ketorolaco. A lo largo de los 5 días de tratamiento, los pacientes con HPβCD-diclofenaco también usaron significativamente menos morfina que los que estaban recibiendo ketorolaco (11,8 frente a 18,1 mg, reducción del 35% frente a ketorolaco, *P* = 0,008) (véase la figura 3). La figura 3 muestra las proporciones acumuladas de sujetos en cada grupo de tratamiento que requirieron medicación de rescate. De los pacientes que requirieron morfina de rescate, más de la mitad requirieron rescate ≤ 2 veces en los grupos de HPβCD-diclofenaco y ketorolaco, en comparación con ≤ 6 veces en el grupo de placebo. El tiempo medio desde la administración del fármaco de estudio hasta la administración de medicación de rescate (tm) fue mayor para HPβCD-diclofenaco (tm=220,0 minutos, P < 0,0001 en comparación con placebo) seguido por ketorolaco (tm=137,0 minutos, P < 0,0001 en comparación con placebo) y placebo (tm=51,0 minutos).

4. <u>Cohortes de riesgo</u>

Las puntuaciones de SDID para HPβCD-diclofenaco fueron significativamente mayores que para placebo en las cohortes de riesgo y peso, y significativamente mayores que ketorolaco en la corte de riesgo alto en los intervalos de 0-24 y 0-48 horas (véase la figura 12). La figura 12 muestra la suma de diferencias de intensidad de dolor (SDID) por cohorte de riesgo. Las puntuaciones de SDID medias para 5 intervalos de tiempo para placebo, ketorolaco y HPβCD-diclofenaco. "*" representa que el valor de P es < 0,05 frente a placebo. "#" representa que el valor de P es < 0,05 frente a ketorolaco. La eficacia de diclofenaco en pacientes de edad avanzada de alto riesgo a lo largo del tiempo en comparación con la de placebo y ketorolaco se muestra en la figura 13. Un subgrupo de pacientes de alto riesgo, los que tenían ≥ 65 años de edad (n=80), que recibieron HPβCD-diclofenaco en dosis baja tuvieron una tasa de respuesta mayor que los que recibieron ketorolaco o placebo en dosis baja, tal como se define por la reducción del 30% en la intensidad de dolor (véase la figura 13A). Los pacientes de edad avanzada tratados con HPβCD-diclofenaco necesitaron menos medicación de rescate que aquellos a los que se suministró ketorolaco o placebo (P = 0,05), y con menos frecuencia (véase la figura 13B). La figura 13A muestra el porcentaje de pacientes que lograron al menos una reducción del 30% en la intensidad de dolor durante los tratamientos. "*" representa que el valor de *P* es < 0,05 frente a placebo. La figura 13B muestra la cantidad media de medicación de rescate en miligramos por tratamiento frente a placebo a lo largo del tiempo. La cantidad total de morfina usada fue un 35,5% menor en pacientes de edad avanzada tratados con HPβCD-diclofenaco en dosis baja frente a los tratados con ketorolaco en dosis baja (9,6 frente a 14,9 mg). "#" representa que el valor de P es < 0,05 frente a ketorolaco.

5. <u>Seguridad</u>

No se notificaron muertes. Globalmente, 216 (78%) de los 277 pacientes estudiados notificaron uno o más AA, con una incidencia similar en los grupos de tratamiento activo (tabla 10) y las cohortes de riesgo. La mayoría de los AA (92%) fueron de gravedad de leve a moderada. Las náuseas fueron el AA más común en global y en cada cohorte de riesgo. Dentro de la cohorte de peso alto, el uso de 50 mg de HPβCD-diclofenaco no aumentó el riesgo de un AA en comparación con placebo. Cuarenta y siete (17%) de los 277 pacientes notificaron uno o más AA aunque estuvieron relacionados con el tratamiento (tabla 10). Esto incluyó 7 (8%) de los 88 pacientes en la cohorte de alto riesgo, 27 (22%) de los 123 pacientes en la chorote de riesgo no alto y 13 (20%) de los 66 pacientes en la cohorte de peso alto.

Tabla 10. Resumen de acontecimientos adversos (AA)

	HPβCD-diclofenaco (n=145)	Ketorolaco (n=60)	Placebo (n=72)
Acontecimientos adversos totales relacionados con GI (n (%))	48 (33,1%)	24 (40,0%)	40 (57,1%)
Relacionados con GI más comunes			
Náuseas	36 (24,8%)	18 (30,0%)	26 (36,1%)
Vómitos	11 (7,6%)	6 (10,0%)	14 (19,4%)
Estreñimiento	19 (13,1%)	6 (10,0%)	11 (15,3%)
Acontecimientos adversos totales relacionados con el riñón (n (%))	5 (3,5%)	1 (1,7%)	1 (1,4%)
Insuficiencia renal/fallo renal agudo	1 (0,7%) *	0	1 (1,4%) †
Necrosis tubular aguda	0	0	1(1,4%) †
Nefrolitiasis			1 (1,4%) †
Retención urinaria	3 (2,1%)	0	0
Disuria (quemazón, dificultad para orinar)	1 (0,7%)	1 (1,7%)	0
Acontecimientos adversos totales relacionados con hemorragia (n (%))	23 (15,9%)	13 (21,7%)	12(16,7%)
Relacionados con hemorragia más comunes			
Anemia	16 (11,0%)	9 (15,0%)	11 (15,3%)
Epistaxis	2 (1,4%)	0	0
Contusión	1 (0,7%)	2 (3,3%)	1 (1,4%)
Otros AA que se producen en > 10% de los pacientes			
Aumento de creatina-fosfocinasa (CPK) en sangre	21 (14,5%)	8 (13,3%)	9 (12,5%)
Mareos	16 (11,0%)	5 (8,3%)	5 (6,9%)
Fiebre/aumento de la temperatura corporal	6 (4,1%)	5 (8,3%)	14 (19,4%)

* Hombre obeso de 81 años que se somete a artroplastia de cadera. Historia preoperatoria de insuficiencia renal, anemia, HTN pulmonar y CHF. El paciente experimentó anemia posoperatoria e hipotensión y aumento en creatina (de 1,5 a 2,6). El paciente recibió hidratación con solución salina normal, 1 unidad de concentrado de eritrocitos y furosemida d/c, valsartán HPβCD-diclofenaco. La insuficiencia renal leve se resolvió tras 1 día.

† Mujer obesa de 63 años que se somete a artroplastia de rodilla. Historia preoperatoria de piedras en el riñón e incontinencia urinaria. La paciente experimentó hipotensión posoperatoria que no respondió a bolos de líquido, creatinina aumentada con respecto al nivel normal hasta 2,5 mg/dl. La paciente se transfirió a la UCI y se trató con vasopresores. La paciente respondió y se deshabituó de los vasopresores tras 2 días. La creatinina volvió a la normalidad 3 días después del aumento inicial. Fallo renal agudo, la necrosis tubular se resolvió tras 5 días.

Cinco pacientes tuvieron acontecimientos cardiovasculares graves: tres (2,1%) de los 145 pacientes con HPβCD-diclofenaco desarrollaron trombosis venosa profunda (2 de estos pacientes pesaban >95 kg), uno (1,7%) de los 60 pacientes con ketorolaco desarrolló insuficiencia cardiaca congestiva, y uno (1,4%) de los 72 pacientes con placebo desarrolló hipotensión. Ninguno de estos acontecimientos se consideró relacionado con el tratamiento.

La incidencia de AA relacionados con hemorragia fue similar en los grupos de tratamiento activo (HPβCD-diclofenaco, 23/145 pacientes, 16%; ketorolaco, 13/60 pacientes, 22%) y no fue significativamente mayor que en el grupo de placebo (12/72 pacientes, 17%). Asimismo, en el subconjunto de pacientes que recibieron anticoagulantes (n=197), no hubo diferencias estadísticamente significativas en los AA relacionados con hemorragia en los grupos de tratamiento. No hubo diferencias principales en las pruebas de función renal o hepática entre los grupos de tratamiento activo y placebo.

Este estudio establece la seguridad y la eficacia de HPβCD-diclofenaco i.v. para tratar el dolor agudo moderado e intenso solo en combinación con los opioides en pacientes que se recuperan de cirugía ortopédica. Se encontró que

18,75 mg, 37,5 mg, o 50 mg de HPβCD-diclofenaco cada 6 horas proporciona analgesia superior a los que reciben placebo y morfina de rescate y mayores efectos que ketorolaco comenzando a las 0-48 horas. Durante el ensayo, todos los grupos de tratamiento, incluyendo el de con placebo, pudieron recibir morfina complementaria según fue necesario para ayudar a tratar el dolor. Los pacientes tratados con HPβCD-diclofenaco requirieron un 35% menos de morfina de rescate que los tratados con ketorolaco (P = 0,008). Cuando fue necesaria morfina de rescate, la mediana de tiempo hasta que se administró fue de 220 minutos para HPβCD-diclofenaco, más de cuatro veces más tiempo que para placebo (51 minutos) y 83 minutos más que en aquellos que recibieron ketorolaco (137 min).

Los pacientes de edad avanzada que recibieron HPβCD-diclofenaco en dosis baja (18,75 mg) tuvieron mejores resultados de manera estadísticamente significativa que los que recibieron ketorolaco en dosis baja (15 mg). Esto incluyó una mayor posibilidad de respuesta analgésica, mejor eficacia analgésica y menores necesidades de opioides globales que los que recibieron ketorolaco. Estos son hallazgos importantes dado que los pacientes de edad avanzada presentan mayor riesgo de efectos secundarios inducidos por opioides y AINE y se permiten menores dosificaciones de cada uno para minimizar su exposición y riesgo.

En el periodo perioperatorio, los efectos secundarios de preocupación particular con los AINE son la insuficiencia renal y el aumento del riesgo de hemorragia. Los datos de seguridad concuerdan con lo que se ha demostrado en un ensayo aleatorizado, de múltiples dosis de HPβCD-diclofenaco tras cirugía principal abdominal o pélvica (Gan *et al.*, Acute Pain, (2008);10: 165-166). La pérdida de sangre en este estudio fue ligeramente mayor con los tratamientos activos que con placebo.

En este estudio, HPβCD-diclofenaco demostró eficacias en el periodo posoperatorio inmediato para 118 (43%) de los 277 pacientes que tuvieron dolor intenso en el nivel inicial, así como para aquellos con dolor moderado. Los resultados sugieren que administrar HPβCD-diclofenaco a pacientes con una intensidad dolor que no se pensaba anteriormente que era controlable con AINE solo (más cantidades mínimas de medicación de rescate). Esto podría tener implicaciones particularmente importantes para las poblaciones de pacientes de edad avanzada que se someten a intervenciones ortopédicas de manera rutinaria.

En conclusión, este estudio demuestra que una formulación novedosa de diclofenaco i.v., un AINE largamente esperado con un perfil de seguridad bien caracterizado, es segura y eficaz para el tratamiento de dolor agudo de moderado a intenso tras cirugías ortopédicas realizadas de manera común, particularmente en los pacientes de edad avanzada. Aunque la insuficiencia renal y las complicaciones hemorrágicas fueron infrecuentes, en conocimiento de los factores de riesgo asociados con sus orígenes debe evaluarse con cuidado. Además, los datos sugieren el uso de HPβCD-diclofenaco como analgésico posoperatorio primario por defecto, con morfina añadida si es necesario, más que lo inverso.

EJEMPLO 12: Seguridad de una formulación parenteral novedosa de diclofenaco tras cirugía mayor ortopédica o abdominal: ensayo clínico de dosis repetida, abierta, de múltiples días.

Se desarrolló adicionalmente el ejemplo 3 según se proporciona a continuación.

I. Materiales y métodos

1. Sujetos de estudio

Se revisaron el protocolo del estudio y el consentimiento informado y se aprobaron por la junta de revisión institucional participante de cada centro antes de la inclusión de sujetos. Tras proporcionar el consentimiento por escrito, se seleccionaron sujetos en 52 centros, en los que 51 centros incluyeron ≥1 sujeto. Los criterios de inclusión clave fueron 18-85 años de edad y con la previsión de que, en el plazo de tres semanas tras la evaluación de selección, el sujeto se sometería a cirugía abdominal (laparoscópica o no laparoscópica), ortopédica, abdominal/pélvica o cualquier otro tipo de cirugía que cumpliría los requisitos para ≥ 2 días de AINE administrados por vía parenteral programados a lo largo de múltiples días.

Se excluyeron los sujetos si tenían historia o evidencias de enfermedad cardiovascular, respiratoria, renal, hepática u otra enfermedad gastrointestinal significativa, o un trastorno psiquiátrico que haría que la participación en el estudio fuera inaceptablemente arriesgada. Otros criterios de exclusión clave fueron una historia de cirugía de injerto de revascularización de arterias coronarias, insuficiencia hepática en la selección (bilirrubina sérica >2,5 mg/dl), tiempo de protrombina (PT) >20% por encima del límite superior de lo normal), insuficiencia renal significativa en la selección (creatinina sérica >1,9 mg/dl), tratamiento con warfarina ≤1 semana antes de la cirugía (o la previsión de que el tratamiento con warfarina empezaría antes de la última dosis de fármaco de estudio), uso de AINE i.v. intraoperatorio, drogadicción o alcoholismo conocidos o sospechados, alergia o hipersensibilidad a diclofenaco, otros AINE, o cualquiera de los excipientes de la preparación fármaco de estudio, y embarazo o periodo de lactancia. Se identificó que los individuos que cumplían los requisitos con creatinina sérica > 1,1 mg/dl (mujeres) o >1,3 mg/dl (hombres) pero menos de 1,9 mg/dl en la selección tenían función renal alterada pero no se excluyeron de su entrada en el ensayo clínico.

2. Intervenciones y diseño del estudio

Este fue un estudio sobre la seguridad multicéntrico, abierto, de dosis repetidas, de múltiples días, de una única rama. La administración de HPβCD-diclofenaco, administrado como bolo i.v., comenzó en el periodo inmediatamente posoperatorio, en cuanto el paciente estaba estable tras la cirugía según la práctica habitual del centro de estudio. Se administró el fármaco de estudio cada 6 horas (±15 minutos) durante todo el día como analgésico posoperatorio primario hasta que el sujeto o bien pasó completamente a analgésicos orales, recibió el alta de la institución, recibió tratamiento durante 5 días o se interrumpió su participación en el estudio. La mayoría de los pacientes (65%) recibieron una dosis de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco, y no se redujo la dosificación para pacientes de edad avanzada o para aquellos con insuficiencia hepática o renal. Basándose en un estudio farmacocinético anterior y hallazgos de eficacia de un ensayo controlado de múltiples días, aleatorizado, los pacientes ≥95 kg (35%) recibieron 50 mg de HPβCD-diclofenaco, con el fin de mantener una exposición y eficacia equivalentes. Se exceptuó de este ajuste de la dosificación a los sujetos ≥95 kg con un factor de riesgo relacionado con AINE >1. La dosis de 37,5 mg se administró como bolo i.v. de 1,0 ml y la dosis de 50 mg como bolo i.v. de 1,33 ml.

Se permitieron opioides u otros analgésicos posoperatorios convencionales (excepto por otros AINE u opioides de liberación controlada) según se necesitaron para suplementar los efectos analgésicos primarios de HPβCD-diclofenaco i.v., y se administraron según las normas asistenciales de la institución. Se permitió el tratamiento concomitante con fármacos usados habitualmente con propiedades anticoagulantes durante el estudio. No se permitió cumadin/warfarina durante la coadministración del fármaco de estudio, pero se permitió su administración a partir del último día de la administración de fármaco de estudio.

Se consideró que los sujetos habían completado el estudio si recibieron ≥8 dosis de diclofenaco consecutivas (≥2 días de tratamiento continuo) y completaron todos los requisitos de seguimiento (seguimiento en la cínica 10 días tras la última dosis de fármaco de estudio y llamada telefónica de seguimiento 30-37 días tras la última dosis).

3. Evaluaciones

Se completaron análisis clínicos de laboratorio (hematología, bioquímica, análisis de orina) y electrocardiografía de 12 derivaciones (ECG) en la selección, nivel inicial (inmediatamente antes de comenzar el tratamiento) y el alta/terminación temprana. Para análisis de laboratorio, se definieron valores de nivel inicial como el valor más reciente obtenido de manera posoperatoria y antes de la primera dosis del fármaco de estudio. Se recopilaron los signos vitales en la selección, nivel inicial, alta/terminación temprana y tras el seguimiento. Se realizaron exploraciones físicas en la selección y tras el seguimiento. Se recopilaron los signos vitales en la selección, nivel inicial, alta/terminación temprana y seguimiento.

3.1 Acontecimientos adversos

Se registraron AA desde la firma del consentimiento informado hasta la llamada telefónica de seguimiento, y se realizó un seguimiento hasta la resolución o hasta 30 días tras la administración de la última dosis del fármaco de estudio, lo que sucediera primero. Se definieron AA que surgen con el tratamiento como aquellos que se produjeron por primera vez o cuya intensidad empeoró durante el transcurso del estudio, independientemente de su relación con el fármaco de estudio. La relación de AA con el tratamiento se definió por los investigadores como “no relacionado”, “poco probable”, “sospechado” o “probable”, y los AA clasificados como “relacionados con el tratamiento” fueron aquellos que el investigador clasificó que tenían una relación “sospechada” o “probable” con el fármaco de estudio.

3.1.1 Acontecimientos relacionados con hemorragia

Los acontecimientos clasificados como “AA relacionados con hemorragia” fueron aquellos que el investigador clínico clasificó como AA de hemorragia clínicamente relevantes. Los cambios en los valores de laboratorio tales como tiempo de protrombina prolongado (PT), tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado (PTT), aumento de la razón normalizada internacional (INR) y disminución de hematocrito en un paciente dado no se clasificaron como AA relacionados con hemorragia a menos que el investigador también constatara y registrara un acontecimiento que era lo suficientemente significativo como para codificarse como AA clínico según convenios de MEDRA en el mismo individuo. La anemia posoperatoria no se clasificó como AA relacionado con hemorragia a menos que el investigador clínico clasificara el acontecimiento de anemia como probablemente provocado por el fármaco de estudio frente a un desenlace previsto de la intervención quirúrgica. Los AA relacionados con hemorragia incluyeron las siguientes descripciones textuales registradas por investigadores clínicos, independientemente de la clasificación del investigador de la probabilidad de que el acontecimiento adverso estuviera provocado por HPβCD-diclofenaco: hemorragia rectal, anemia hemorrágica, pequeño hematoma maloliente inferior con respecto al sitio de cirugía, hemorragia anal, antebrazos bilaterales con equimosis en el sitio de la inyección, hemorragia vaginal, pérdida de sangre por la incisión quirúrgica, hematoma posterior con respecto a la parte izquierda del colon en el sitio de cirugía, hemorragia de herida posoperatoria, drenaje excesivo de sangre a nivel de la rodilla izquierda en la incisión quirúrgica, hemorragia GI a nivel de la anastomosis quirúrgica, hemorragia en el tracto GI superior, anemia con pérdida de sangre aguda, vómitos con sangre, hematuria, coágulo superficial en el sitio de administración i.v., hematoma de cadera izquierda con infección, rectorragia y hematoma en rodilla derecha.

3.1.2 AA relacionados con el riñón

Los acontecimientos clasificados como “AA renales significativos” fueron aquellos clasificados como AA renal clínicamente significativo. Cambios en los valores de laboratorio tales como aumento de la creatinina en sangre, disminución del aclaramiento de creatinina renal y aumento de la urea en sangre en un paciente dado no se clasificaron como AA renales significativos a menos que el investigador también observara un AA renal clínico en estos pacientes que podía codificarse dentro de convenios de MEDRA reconocidos en el mismo individuo. Los AA renales significativos incluyeron las siguientes descripciones textuales independientemente de la probabilidad de que el acontecimiento adverso estuviera provocado por HPβCD-diclofenaco: disminución de la producción de orina, fallo renal agudo, necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda, oliguria, azoemia y anuria.

3.2 Evaluación global de pacientes de la eficacia del tratamiento

Se obtuvo una evaluación global general del tratamiento en el alta/terminación temprana. Se pidió a los pacientes que clasificaran su experiencia con el tratamiento como “excelente”, “muy buena”, “buena”, “aceptable” o “mala”.

II. Resultados

1. Datos demográficos / características

En total, se seleccionaron 1171 pacientes para el estudio, se incluyeron 1050, y 971 recibieron HPβCD-diclofenaco y se incluyeron en el análisis de población de seguridad (figura 14). La figura 14 representa la disposición de sujetos del estudio. Tal como se muestra en la figura 14, un total de 971 sujetos recibieron ≥1 dosis de HPβCD-diclofenaco intravenoso (i.v.) para el dolor posoperatorio agudo, y se incluyeron en el análisis de seguridad. En total, 943 (97,1%) de los sujetos que recibieron ≥1 dosis de HPβCD-diclofenaco completaron el estudio. Para los 79 pacientes que se incluyeron pero no recibieron el fármaco de estudio, los motivos más comunes fueron retirada del consentimiento por parte del paciente (n=32), cancelación de la cirugía (n=13), AA que se produjeron tras el consentimiento informado y antes del momento de iniciar el fármaco de estudio (n=8), y el uso de medicamentos prohibidos (n=8).

La tabla 11 proporciona datos demográficos detallados para los 971 pacientes tras la cirugía en el estudio. La edad media fue de 58,8 años con una proporción significativa de pacientes con más de 65 (38%) y 75 (12%) años de edad. La mayoría de los sujetos se sometieron a intervenciones quirúrgicas mayores (por ejemplo, artroplastia total de rodilla o artroplastia total de cadera, histerectomía abierta, laparotomía), y el 85% de los pacientes en el estudio recibieron HPβCD-diclofenaco durante de dos a tres días tras la cirugía at a con una pauta posológica de cada seis horas. Más del 60% de los pacientes en el estudio también recibieron anticoagulantes concomitantes para profilaxis de DVT. Los medicamentos más comunes usados incluyeron heparina (7,8%) y heparinas de bajo peso molecular (LMMW) (51,3%). Se permitió el uso de warfarina en el último día de tratamiento y se identificó en 134 pacientes (13,8%) de aquellos en el estudio. Muchos pacientes continuaron con aspirina a dosis baja (de 81 mg a 325 mg/QD) o clopidogrel para la profilaxis cardiaca además de los anticoagulantes usados para la profilaxis de DVT. Se trató a un total de 12 pacientes (1,2%) con aspirina o clopidogrel. Los pacientes con insuficiencia renal leve preexistente no se excluyeron del estudio, y se evaluó un total de 57 (5,9%) de los pacientes con insuficiencia renal. También se evaluaron dos niveles de dosificación diferentes de HPβCD-diclofenaco, 37,5 mg y una dosis 50 mg superior para pacientes que pesaban ≥95 kg, cada una administrada cada 6 horas.

Tabla 11. Datos demográficos y características clínicas de la población de pacientes de estudio

Parámetro demográfico	Total n=971[a]; n (%)
Edad	
<65 años	604 (62,2)
65-75 años	250 (25,7)
>75 años	117 (12,0)
Media (DE)	58,8 (13,4)
Mediana (intervalo)	60 (18-87)
Sexo	
Hombre	354 (36,5)
Mujer	617 (63,5)
Dosis recibida	
37,5 mg	634 (65,3)
50 mg	335 (34,5)
18,75 mg (en error)	2 (0,2)
Duración de la exposición al fármaco de estudio	
1 día	41 (4,2)
2 días	607 (62,5)
3 días	220 (22,7)
4-5 días	103 (10,6)
Media (DE)	2,4 (0,8)
Mediana (intervalo)	2,0 (1-5)
Intervención/intervenciones quirúrgica(s) mayor(es) realizada(s)	

Ortopédica	676 (69,6)
Artroplastia total de rodilla	450 (46,3)
Artroplastia total de cadera	137(14,1)
Otras[b]	89 (9,2)
Abdominal/pélvica	293 (30,2)
Ginecológica/genitourinaria	152 (15,6)
Abdominal	141 (14,5)
Función renal en la inclusión	
Insuficiencia renal[c]	57 (5,9)
Función renal normal	914 (94,1)
Uso de anticoagulantes concomitantes	
Recibe anticoagulante de DVT concomitante	602 (62,0)
Heparina	76 (7,8)
LMWH	498 (51,3)
Warfarina[d]	134 (13,8)
Aspirina/clopidogrel	12 (1,2)
No recibe anticoagulante de DVT concomitante	369 (38,0)

[a] 51 centros de estudio; los centros de mayor inclusión tenían 124 (12,8% del total), 87 (9,0%) y 80 (8,2%) sujetos, respectivamente

[b] Incluye artrodesis vertebral, reparación del manguito de los rotadores, laminectomía, reparación de fracturas, discectomía, y otras sin especificar

[c] Creatinina sérica >1,1 mg/dl (mujeres), >1,3 mg/dl (hombres) o creatinina urinaria >300 mg/dl

[d] Comenzando el último día de la administración de fármaco de estudio

2. Seguridad

Un total de 823 (84,8%) pacientes notificaron un AA que surge con el tratamiento y 85 (8,8%) notificaron un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento que el investigador clínico consideró que se “sospechaba” que estaba, o que “probablemente” estaba, relacionado con la administración de HPβCD-diclofenaco.

La tabla 12 presenta los AA que surgen con el tratamiento más comunes en la población de estudio (que se producen en >5% de los pacientes en el estudio). En la tabla 12 también se presentan los AA que surgen con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes y se consideró que se “sospechaba” que estaban, o que “probablemente” estaban, relacionados con la administración del fármaco de estudio. La tabla 13 presenta AA relacionados con hemorragia relacionados con el tratamiento y que surgen con el tratamiento notificados por pacientes en la población de estudio, y la tabla 14 presenta AA renales significativos que surgen con el tratamiento o relacionados con el tratamiento que se produjeron durante el periodo de estudio.

Tabla 12. Acontecimientos adversos (AA) que surgen con el tratamiento y relacionados con el tratamiento en la población de estudio

Acontecimiento adverso	Acontecimientos que surgen con el tratamiento[a] (n=971 sujetos en total)			Acontecimientos relacionados con el tratamiento[b] (n=971 sujetos en total)	
	n	%		n	%
Náuseas	361	37,2%		6	0,6%
Anemia posoperatoria	218	22,5%		0	0,0%
Estreñimiento	181	18,6%		0	0,0%
Insomnio	130	13,4%		0	0,0%
Prurito	125	12,9%		3	0,3%
Vómitos	83	8,5%		2	0,2%
Aumento de CPK en sangre	63	6,5%		11	1,1%
Hipotensión	60	6,2%		0	0,0%
Pirexia	58	6,0%		0	0,0%
Cefalea	56	5,8%		1	0,1%
Dolor en el sitio de la infusión/irritación	50	5,1%		35	3,6%
Mareo	49	5,0%		0	0,0%

[a] Acontecimientos adversos que se producen en ≥ 5% de la población de estudio

[b] Acontecimientos adversos que el investigador considera que se “sospecha” que están provocados, o que “probablemente” están provocados, por HPβCD-diclofenaco y que se producen en > 1 individuo

Otros acontecimientos relacionados con el tratamiento: insuficiencia renal aguda (6 pacientes), dispepsia (5 pacientes), aumento de la creatinina en sangre (4 pacientes), prueba de la función hepática anómala (4 pacientes), disminución de la producción de orina (2 pacientes) y trombosis en el sitio de la infusión (2 pacientes)

Tabla 13. Acontecimientos adversos (AA) relacionados con hemorragia relacionados con el tratamiento y que surgen con el tratamiento y anemia posoperatoria en la población de estudio

Acontecimiento adverso	Acontecimientos que surgen con el tratamiento (n=971 sujetos en total)			Acontecimientos relacionados con el tratamiento[a] (n=971 sujetos en total)	
	n	%		n	%
Anemia hemorrágica	3	0,3%		0	0,0%
Rectorragia	3	0,3%		0	0,0%
Hematemesis	1	0,1%		0	0,0%
Hemorragia rectal	1	0,1%		0	0,0%
Hemorragia en el tracto GI superior	1	0,1%		1	0,1%
Hemorragia anal	1	0,1%		1	0,1%
Cardenal en el sitio de la infusión	1	0,1%		0	0,0%
Hematoma en el sitio de la infusión	1	0,1%		0	0,0%
Hemorragia en el sitio de la infusión	1	0,1%		1	0,1%
Hemorragia en el sitio de la inyección	1	0,1%		0	0,0%
Infección de hematoma	1	0,1%		0	0,0%
Hemorragia en el sitio de la incisión	7	0,7%		0	0,0%
Hemorragia tras la intervención	4	0,4%		0	0,0%
Hematoma en el sitio de la incisión	2	0,2%		0	0,0%
Hemorragia anastomótica	1	0,1%		0	0,0%
Hemorragia vaginal	1	0,1%		0	0,0%
Equimosis	1	0,1%		0	0,0%
Hemorragia de herida	3	0,3%		0	0,0%
Hematoma	2	0,2%		0	0,0%
Anemia posoperatoria	218	22,5%		0	0,0%

[a] Acontecimientos adversos que el investigador considera que se “sospecha” que están provocados, o que “probablemente” están provocados, por HPβCD-diclofenaco y que se producen en > 1 individuo

Tabla 14. Acontecimientos adversos (AA) renales significativos relacionados con el tratamiento y que surgen con el tratamiento en la población de estudio

Acontecimiento adverso	Acontecimientos que surgen con el tratamiento (n=971 sujetos en total)			Acontecimientos relacionados con el tratamiento[a] (n=971 sujetos en total)	
	n	%		n	%
Disminución de la producción de orina	9	0,9%		2	0,2%
Insuficiencia renal aguda	8	0,8%		4	0,4%
Oliguria	2	0,2%		1	0,1%
Anuria	1	0,1%		1	0,1%
Azotemia	1	0,1%		1	0,1%
Necrosis tubular renal	1	0,1%		1	0,1%
Insuficiencia renal aguda	1	0,1%		0	0,0%
Aumento de la creatinina en sangre	10	1,0%		4	0,4%
Aumento de la urea en sangre	2	0,2%		1	0,1%
Disminución del aclaramiento de creatinina renal	1	0,1%		0	0,0%

[a] Acontecimientos adversos que el investigador considera que se “sospecha” que están provocados, o que “probablemente” están provocados, por HPβCD-diclofenaco y que se producen en > 1 individuo

2.1 AA relacionados con hemorragia

Treinta y dos pacientes (3,3%) en la población de estudio notificaron un AA que el investigador describió como acontecimiento relacionado con hemorragia clínica (tabla 13). Además, 218 (22,5%) pacientes notificaron anemia posoperatoria con intensidad de leve a moderada. De estas 218 incidencias de anemia posoperatoria, ninguna se consideró relacionada con el fármaco de estudio por el investigador clínico responsable (tabla 13). Dada la frecuencia de anemia de leve a moderada que se produce como parte de la recuperación de intervenciones quirúrgicas mayores, la falta de intensidad de estos acontecimientos en los pacientes en el estudio, así como la falta de asociación de este acontecimiento por los investigadores clínicos con la coadministración de HPβCD-diclofenaco,

el equilibrio de los resultados de seguridad se centrará en AA que los investigadores clínicos describen como relacionados con hemorragia y que tienen la posibilidad de producir consecuencias médicas significativas.

La tabla 15 presenta la incidencia de AA relacionados con hemorragia en diversas categorías de poblaciones de pacientes de riesgo muy reconocidas, tales como pacientes de edad avanzada, uso de anticoagulantes concomitantes, duración prolongada de la dosificación, aumento de la dosificación de AINE y pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de AA relacionados con hemorragia entre pacientes que recibieron HPβCD-diclofenaco tras cirugía abdominal mayor (5,7%) y los que recibieron HPβCD-diclofenaco tras intervenciones ginecológicas o genitourinarias (1,3%), p = 0,04. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa entre intervenciones ortopédicas y abdominales / pélvicas o dentro de otras intervenciones específicas ortopédicas (por ejemplo, artroplastia total de rodilla frente a artroplastia total) (tabla 15). Además, ningún otro factor de riesgo examinado se asoció con un aumento significativo en la incidencia de AA relacionados con hemorragia en la población de estudio.

Tabla 15. Incidencia de acontecimientos adversos (AA) relacionados con hemorragia en poblaciones de pacientes de riesgo tras la cirugía

Población de paciente tras la cirugía	Acontecimientos adversos relacionados con hemorragia			
	n	%	IC del 95%	P
Total (n=971)	32	3,3%	2,26; 4,62	
Edad				
<65 años (n = 604)	19	3,1%	1,90; 4,87	NS[a]
de 65 a 75 años (n = 250)	11	4,4%	2,22; 7,74	
> 75 años (n = 117)	2	1,7%	0,21; 6,04	
Uso de anticoagulantes concomitantes				
Con anticoagulantes (n = 602)	22	3,7%	2,30; 5,48	NS
Sin anticoagulantes (n = 369)	10	2,7%	1,31; 4,93	
Duración de la dosificación				
2 días (n = 648)	21	3,2%	2,02; 4,91	NS
> 2 pero ≤ 5 días (n = 323)	11	3,4%	1,71; 6,01	
Dosis recibida				
Dosis normal (37,5 mg; n = 634)	22	3,5%	2,19; 5,21	NS
Dosis alta (50 mg; n = 355)	10	3,0%	1,44; 5,42	
Tipo de cirugía				
Ortopédica (n = 676)	22	3,3%	2,05; 4,89	NS
Artroplastia total de rodilla (n = 450)	10	2,2%	1,07; 4,05	
Artroplastia total de cadera (n = 137)	7	5,1%	2,08; 10,24	
Otra ortopédica (n = 89)	5	5,6%	1,85; 12,63	
Abdominal / pélvica (n = 293)	10	3,4%	1,65; 6,19	NS
Ginecológica / genitourinaria (n = 152)	2	1,3%	0,16; 4,67	
Abdominal (n = 141)	8	5,7%	2,48; 10,87	p = 0,04[b]

[a] NS = diferencias no significativas entre grupos

[b] Frente a grupo ginecológico / genitourinario

Dos observaciones son particularmente notables con respecto a AA relacionados con hemorragia en poblaciones de riesgo. En primer lugar, resulta interesante observar que la edad como factor de riesgo individual no contribuyó a la incidencia de AA relacionados con hemorragia. De hecho, la menor incidencia de AA relacionados con hemorragia se observó para pacientes de >75 años de edad (el 1,7% (2/117 pacientes) frente al 3,1% y al 4,4% en los pacientes de <65 y 65-75 años de edad, respectivamente). Adicionalmente, el uso simultáneo de anticoagulantes con HPβCD-diclofenaco no aumentó el riesgo de AA relacionados con hemorragia.

2.3 AA renales

El riesgo de insuficiencia renal aguda asociada con el uso de AINE es otra preocupación clínica muy reconocida con respecto a poblaciones de pacientes tras la cirugía. Por tanto, las notificaciones de insuficiencia renal aguda y disminución de la producción de orina fueron de particular interés en este estudio, y se evaluó estrechamente el efecto de HPβCD-diclofenaco sobre la incidencia de estos AA renales dentro de numerosas subpoblaciones de pacientes con y sin factores de riesgo reconocidos para insuficiencia renal inducida por AINE. Se evaluaron las incidencias de insuficiencia renal aguda y disminución de la producción de orina en pacientes con y sin los siguientes factores de riesgo asociados con disminuciones inducidas por AINE de la función renal: historia previa de función renal afectada, edad avanzada, cirugía de ≥2 horas de duración, >2 días de exposición a fármaco, aumento de la dosificación de fármaco e intervenciones quirúrgicas mayores (tabla 16).

Un total de 17 pacientes experimentaron o bien insuficiencia renal aguda (n=8) o bien disminución de la producción de orina (n=9). Los pacientes de ≥75 años de edad corrían un riesgo significativamente mayor de desarrollar uno de estos AA renales tras la cirugía que aquellos de < 75 años de edad (p = 0,001) (tabla 16). Mientras que en los pacientes de > 75 años de edad se observó un valor de p significativo, los intervalos de confianza (indicación de la similitud con números pequeños) se solaparon lo que sugiere que no hay diferencia.

Tabla 16. Incidencia de acontecimientos adversos (AA) de insuficiencia renal aguda y disminución de la producción de orina en poblaciones de riesgo tras la cirugía

Poblaciones de pacientes tras la cirugía	Acontecimientos adversos de insuficiencia renal aguda o disminución de la producción de orina			
	n	%	IC del 95%	P
Total (n=971)	17	1,8	1,02; 2,79	
Insuficiencia renal aguda Disminución de la producción de orina	8 9	0,8 0,9		
Función renal en la inclusión[a]				
Insuficiencia renal (n=57) Función renal normal (n=914)	5 12	8,8 1,3		
Edad				
<65 años (n = 604) de 65 a 75 años (n = 250) > 75 años (n = 117)	6 5 6	1,0 2,0 5,1	0,37; 2,15 0,65; 4,61 1,90; 10,83	NS[b] 0,001[c]
Duración de la cirugía				
< 2 horas (n=634) ≥ 2 horas (n=215)	7 10	0,9 4,7	0,37; 1,90 2,25; 8,39	< 0,001[d]
Duración de la dosificación				
2 días (n = 648) > 2 pero ≤ 5 días (n = 323)	10 7	1,5 2,2	0,74; 2,82 0,88; 4,41	NS
Dosis recibida				
Dosis normal (37,5 mg; n = 634) Dosis alta (50 mg; n = 355)	14 3	2,2 0,9	1,21; 3,68 0,19; 2,59	NS
Tipo de cirugía				
Ortopédica (n = 676) Artroplastia total de rodilla (n = 450) Artroplastia total de cadera (n = 137) Ora ortopédica (n = 89)	 13 2 2	 2,9 1,5 2,2	 1,55; 4,89 0,18; 5,17	
Abdominal / pélvica (n = 293) Ginecológica / genitourinaria (n = 152) Abdominal (n = 141)	0 0 0	0 0 0		

[a] Creatinina sérica >1,1 mg/dl (mujeres), >1,3 mg/dl (hombres) o creatinina en orina >300 mg/dl

[b] NS = diferencias no significativas entre grupos

[c] Frente a sujetos de <65 años de edad

[d] Frente a sujetos que se someten a intervenciones quirúrgicas de <2 horas en duración

A los pacientes que desarrollaron insuficiencia renal aguda o disminución de la producción de orina se les evaluó mediante el tipo de cirugía y la duración de la cirugía. Ninguno de los pacientes que se sometieron a intervenciones abdominales o pélvicas desarrolló estos acontecimientos agudos (tabla 16). Se encontró que los pacientes que se sometieron a intervenciones ortopédicas mostraron estos acontecimientos en el 1,5-2,9% de los casos. No hubo ningún solapamiento en los intervalos de confianza lo que sugiere una diferencia en las intervenciones de cadera, rodilla y otras intervenciones quirúrgicas, pero la variabilidad de los datos hace difícil extraer cualquier conclusión firme. Para examinar adicionalmente a estos pacientes ortopédicos, se revisaron el tiempo medio en cirugía y la insuficiencia renal preexistente. Los pacientes que se sometieron a intervenciones de ≥ 2 horas de duración también corrían un riesgo significativamente mayor de experimentar AA de insuficiencia renal aguda o disminución de la producción de orina que aquellos que se sometieron a intervenciones de <2 horas de duración (p<0,001; intervalos de confianza del 95% no solapantes; tabla 16). La incidencia de insuficiencia renal aguda fue específicamente del 2,4% (n=5/215) en los pacientes que se sometieron a intervenciones de ≥2 horas de duración y del 0,5% (n=3/634) en aquellos que se sometieron a intervenciones más cortas. No hubo ninguna diferencia significativa en las incidencias de estos AA basándose en la duración de la exposición a HPβCD-diclofenaco (2 días frente a 2-5 días) o la dosis recibida (37,5 mg frente a 50 mg/dosis).

En los 17 pacientes que experimentaron insuficiencia renal aguda o disminución de la producción de orina, el

tratamiento consistió en la administración de líquidos y agentes diuréticos y la interrupción de HPβCD-diclofenaco. Ninguno de los pacientes en el estudio tuvo que someterse a diálisis como tratamiento para insuficiencia renal. De los ocho pacientes que experimentaron un episodio de insuficiencia renal aguda la mediana de la duración para este AA fue de 3 días y 18 horas (intervalo de 1 día y 4 horas a 9 días y 12 horas).

De los 8 pacientes que experimentaron insuficiencia renal aguda, 7 (88%) también experimentaron un episodio de hipotensión antes del acontecimiento de insuficiencia renal aguda. El paciente con insuficiencia renal aguda restante, que no experimentó un acontecimiento de hipotensión anterior, se identificó que tenía insuficiencia renal antes de la cirugía y del tratamiento con fármaco de estudio. Se produjo insuficiencia renal aguda en el 3,5% (2/57) de los pacientes con aumento de los niveles de creatinina sérica antes de la cirugía pero sólo el 0,7% (6/ 914) de aquellos con niveles normales de creatinina sérica antes de la cirugía. La mediana de la edad de aquellos que experimentaron insuficiencia renal aguda fue superior a 79,5 años de edad (60-84 años) frente a aquellos que experimentaron disminución de la producción de orina de 60,0 años de edad (23-80 años). En total, la mediana de la edad de todos los pacientes en el estudio que experimentaron un acontecimiento adverso renal fue de 68 años de edad (22-84 años) y significativamente superior a la mediana de edad de los pacientes que no experimentaron un acontecimiento adverso renal de 58,5 años (18-87 años).

2.4 Evaluación global de pacientes de la eficacia del tratamiento

De los sujetos que completaron la evaluación global de la eficacia, 932/958 (97,3%) indicaron que su experiencia con el medicamento del estudio fue “excelente”, “muy buena” o “buena”, evaluando 839 (86,4%) su experiencia como “excelente” o “muy buena.”

El propósito primario de este estudio fue examinar un gran ensayo multicéntrico, de dosis repetidas, de múltiples días para caracterizar los acontecimientos adversos de hemorragia y renales que se produjeron en una gran población de pacientes tras la cirugía que recibieron HPβCD-diclofenaco. El estudio se diseñó para incluir grandes cohortes de riesgo, incluyendo los sujetos de edad avanzada (367 sujetos de ≥65 años de edad), los que recibieron anticoagulantes concomitantes (n=602 sujetos), así como individuos con insuficiencia renal preexistente (n=57). Este estudio caracteriza el perfil de seguridad de HPβCD-diclofenaco i.v. cuando se administra cada seis horas tras la cirugía durante un periodo de recuperación posoperatorio de 2 a 5 días.

El riesgo de hemorragia tras la cirugía intensa no esperada asociada con el uso de AINE como analgésicos posoperatorios es una preocupación clínica muy reconocida. Debido a esto, se analizó la propensión de HPβCD-diclofenaco a provocar tal hemorragia en una variedad de subpoblaciones con y sin factores de riesgo muy reconocidos y aceptados para complicaciones inducidas por AINE. Se observaron pocas diferencias entre subpoblaciones de paciente de riesgo con respecto a AA relacionados con hemorragia distintos de anemia. En total, el 3,3% de todos los sujetos de estudio notificaron un AA relacionado con hemorragia. Además, se notificó anemia posoperatoria de leve a moderada en el 22,5% de todos los participantes. Sin embargo, no se consideró que los acontecimientos anémicos estuvieran relacionados con el tratamiento en ningún paciente. Con respecto a los grupos de pacientes de riesgo en este estudio, la incidencia de AA relacionados con hemorragia clínicamente significativos tales como hemorragia GI, hemorragia anastomótica, hemorragia posoperatoria del sitio de la incisión quirúrgica, hematoma, hematemesis, hematuria y otros sólo estuvo significativamente elevada en pacientes que se sometieron a intervenciones quirúrgicas abdominales (laparotomía, incisión, escisión y anastomosis del intestino, así como operaciones de la vesícula biliar, las vías biliares y el páncreas), en comparación con aquellos que se sometieron a intervenciones ginecológicas o genitourinarias (principalmente histerectomías abiertas). La mayor incidencia de acontecimientos relacionados con hemorragia con intervenciones abdominales frente a ginecológicas/genitourinarias concuerda con evidencias anteriores que indican un aumento de la incidencia de acontecimientos de hemorragia con intervenciones quirúrgicas en órganos y generales frente a las intervenciones quirúrgicas que afectan a los órganos reproductores (Stokes *et al.*, BMC Health Serv Res (2011); 11:135).

Resulta importante que no se produjo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de AA relacionados con hemorragia entre los pacientes que recibieron HPβCD-diclofenaco además de anticoagulantes para la profilaxis de DVT frente a los que no recibieron anticoagulantes. Asimismo, no se observaron diferencias cuando se compararon los pacientes de ≥ 65 años de edad y los de < 65 años de edad, o los pacientes que recibieron dos días de tratamiento frente a los que recibieron hasta 5 días de tratamiento continuo con HPβCD-diclofenaco.

Aunque la población tras la cirugía ya corre un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda y otros acontecimientos adversos renales debido a desplazamientos de líquidos, equilibrio hemodinámico comprometido y función renal posiblemente alterada, HPβCD-diclofenaco i.v. de múltiples dosis se asoció con una incidencia relativamente baja de insuficiencia renal posoperatoria en este ensayo. Se produjo un total de 8 notificaciones de insuficiencia renal aguda (n=8/971, (0,8%)) en este estudio, lo que concuerda con la incidencia del 1% notificada en conjuntos de datos quirúrgicos nacionales para insuficiencia renal aguda posoperatoria en todos los pacientes tras la cirugía, no sólo aquellos que también recibieron AINE orales o i.v. posoperatorios (Ghaferi *et al.*, New Engl J Med (2009); 1361:1368-1375; Kheterpal *et al.*, Anesthesiology (2009);110:505-515).

Resulta importante observar que este ensayo demostró un aumento en la incidencia de disminución de la producción

de orina e insuficiencia renal aguda en pacientes de >75 años de edad (5,1% (n=6/604)) frente a aquellos de < 65 años de edad (1,0% (6/604) o aquellos de 65-75 años de edad (2,0%, (5/250)). No hubo ninguna diferencia estadística en la incidencia de estos AA cuando se compararon los pacientes de 65-75 y de < 65 años de edad. Se produjo insuficiencia renal aguda en el 4,3% (5/117) de los pacientes de más de 75 años de edad (intervalo de 76 - 85 años de edad). Sin embargo, estos números son pequeños y no pueden detectar una señal clínica o estadísticamente significativa. Además, los pacientes que se sometieron a intervenciones quirúrgicas de >2 horas de duración tuvieron una mayor incidencia de AA insuficiencia renal aguda o disminución de la producción de orina que los que se sometieron a intervenciones de <2 horas de duración total. En los que se sometieron a intervenciones de >2 horas de duración, la incidencia de insuficiencia renal aguda fue del 2,4% (n=5/215), frente a tan sólo el 0,5% (n=3/634) en los que se sometieron a intervenciones quirúrgicas más cortas. Este aumento de los acontecimientos adversos renales puede reflejar la probabilidad de desplazamientos de líquidos más extensos, y periodos de hipotensión correspondientes que tienden a producirse con intervenciones más extensas que duran durante un periodo más largo.

Finalmente, los pacientes con niveles de creatinina sérica mayores que lo normal antes de la cirugía también experimentaron una incidencia de renal acontecimientos adversos significativamente mayor en este ensayo que aquellos con niveles de creatinina sérica normales, y se produjo insuficiencia renal aguda en el 3,5% de los pacientes con niveles de creatinina sérica elevados antes de la cirugía, pero sólo el 0,7% de aquellos con niveles de creatinina sérica previos a la cirugía normales.

Con respecto a la duración del tratamiento, el tratamiento continuo con HPβCD-diclofenaco durante 2-5 días no dio como resultado un aumento significativamente mayor de AA renales, en comparación con la incidencia en pacientes tratados durante tan sólo dos días.

En conclusión, este estudio demostró que 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco i.v. era seguro y se toleraba bien en una gran población de pacientes con pocos criterios de exclusión que reflejaba los tipos de pacientes tras la cirugía tratados en la práctica clínica. Además, este estudio reveló un perfil de seguridad similar con la dosis de 50 mg, que se administró a pacientes de >95 kg de peso. En conjunto, el perfil de seguridad de HPβCD-diclofenaco i.v. establecido en el presente documento, así como su eficacia analgésica, tal como se demostró en estudios anteriores (Christensen *et al.*, Anesth Prog (2011); 58: 73-81; Leeson *et al.*, Reg Anesth Pain Med (2007); 32: 303-310) indica que esta nueva formulación de diclofenaco puede servir con un nuevo papel importante en la gestión del dolor posoperatorio.

EJEMPLO 13: La farmacocinética (PK) de HBβPD-diclofenaco, una formulación de diclofenaco parenteral novedosa, en poblaciones especiales.

I. Métodos y sujetos

1. Sujetos:

Hubo 128 participantes en total en los dos estudios (tabla 17). El estudio 1 se llevó a cabo en dos centros, en Baltimore, MD y en Miramar, Florida. El estudio 2 se llevó a cabo en cuatro centros: Minneapolis, Minnesota; Knoxville, Tennessee; Orlando, Florida; y Mid Glamorgan, R.U.

Tabla 17. Características demográficas de participantes

Estudio	Descripción	Dosis, ruta	N.º de sujetos	Intervalo de edad	Peso medio, kg (DE)	IMC medio, kg/m^2, (DE)	Hombre / mujer
1	Efecto de la edad, el peso y el IMC sobre la fármaco-cinética de HPβCD-diclofenaco	Cohorte de peso: 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco, i.v.	Cohorte de peso: 54	Cohorte de peso 18-54	Cohorte de peso: Peso insuficiente: 52,00 (7,16) Pequeño: 54,27 (3,79) Grande: 81,53 (10,29) Obeso: 99,14 (11,13) Extremadamente obeso: 126,82 (20,64)	Cohorte de peso: Peso insuficiente: 18,00 (0,628) Pequeño: 21,19 (1,769) Grande: 27,08 (2,013) Obeso: 34,21 (2,367) Extremadamente obeso: 43,66 (2,472)	Cohorte de peso: 23/31
		Cohorte de edad: 18,75 mg de HPβCD-diclofenaco,	Cohorte de edad: 34	Cohorte de edad: 55-82	Cohorte de edad: 55 ≤ edad < 65 años: 68,65 (9,77)	Cohorte de edad: 55 ≤ edad < 65 años: 25,95 (2,804)	Cohorte de edad: 13/21

		i.v.			65 ≤ edad < 75 años: 67,01 (8,93) Edad ≥ 75 años: 72,20 (6,42)	65 ≤ edad < 75 años: 26,32 (2,422) Edad ≥ 75 años: 27,78 (1,774)	
2	Farmaco-cinética de HPβCD-diclofenaco en pacientes con insuficiencia renal y hepática	37,5 mg de HPβCD-diclofenaco, i.v. 200 mg de itraconazol, i.v.	Renal: 13 Hepática: 8 Sanos: 19	Renal: 50-75 Hepática: 40-61 Sanos: 33-65	Renal: 79,8 (20,2) Hepática: 76,4 (12,2) Sanos: 74,9 (10,0)	Renal: 28,3 (5,4) Hepática: 25,1 (4,4) Sanos: 25,5 (3,0)	Renal: 5/8 Hepática: 8/0 Sanos: 13/6

2. Intervención

2.1 Estudio 1 – Efecto de la edad, el peso / IMC sobre la farmacocinética de HPβCD-diclofenaco

2.1.1 Criterios de sujetos

Este estudio abierto de una única dosis evaluó los efectos de la edad, el peso y la composición corporal sobre la farmacocinética, seguridad y tolerancia de HPβCD-diclofenaco en voluntarios adultos. Este estudio se llevó a cabo en dos cohortes: basada en peso y basada en edad. Se requirió que los sujetos que se incluyeron en la cohorte basada en peso tuvieran un IMC superior o igual a 15 kg/m^2, y un peso corporal en el intervalo de 40-159 kg (88-350 libras). Se requirió que los sujetos que se incluyeron en la cohorte basada en edad tuvieran 55 años de edad o más, y tuvieran un IMC de 19 o más, pero menos de 30 kg/m^2, y un peso corporal de entre 45 kg y 95 kg (99-209 libras). Se requirió que todos los voluntarios fueran no fumadores, tuvieran buena salud general y pudieran comunicarse con el personal del estudio. Se requirió que las mujeres voluntarias premenopáusicas tuvieran un resultado negativo a una prueba de embarazo, no estuvieran en periodo de lactancia y usaran una forma anticonceptiva aprobada. Se excluyeron los sujetos si tenían cualquier historia clínica significativa o resultados a pruebas de laboratorio clínicamente relevantes; eran serológicamente positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C; tenían hipersensibilidad frente a AINE o diclofenaco; o eran toxicómanos.

Dado que se preveía que estas poblaciones podían tener problemas de salud, no fue posible limitar este estudio a sujetos sanos. Se impusieron restricciones sobre determinados estados patológicos, tales como trastornos o infecciones intestinales actuales, úlceras pépticas, hemorragia GI o hemorragia cerebral, y cirugías previas específicas, tales como cirugía bariátrica y resección del intestino. Sólo medicamentos concomitantes especificados dieron como resultado la exclusión del estudio, tales como supresores del apetito o medicaciones fitoterápicos para sujetos en la cohorte basada en peso. Sin embargo, se permitió que voluntarios con una historia de acontecimientos cardiovasculares, diabetes, alta tensión arterial y/o hipercolesterolemia se incluyeran en el estudio, con la condición de que el investigador opinara que esto no pondría su salud en peligro.

2.1.2. Intervención

Se estratificaron sujetos en la cohorte basada en peso en cinco grupos: peso insuficiente: peso no definido, IMC ≥ 15 y ≤ 18,9 kg/m^2; pequeño: peso ≥ 45 y < 60 kg, IMC ≥ 19 y ≤ 24,9 kg/m^2; grande: peso ≥ 60 y < 100 kg, IMC ≥ 19 y ≤ 30 kg/m^2; obeso: peso no definido, IMC ≥ 30 y ≤ 40 kg/m^2; extremadamente obeso: peso no definido, IMC > 40 kg/m^2. Se estratificaron sujetos en la cohorte basada en edad en 3 grupos: 55 ≤ edad < 65 años, 65 ≤ edad < 75 años y edad ≥ 75 años (tal como se muestra en la figura 15). La figura 15 representa la distribución de pacientes asignados a cohortes de edad y de peso en el estudio 1. Se asignó un total de 88 pacientes a una cohorte. Los 88 pacientes (100% de los pacientes) completaron el estudio.

Se sometieron los sujetos a ayunas durante la noche antes de administrar una única dosis de HPβCD-diclofenaco i.v. por la mañana. Posteriormente, los participantes recibieron un desayuno, almuerzo y cena normalizados en el centro de estudio. Los sujetos en la cohorte basada en peso recibieron un bolo i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco. Los sujetos en la cohorte basada en edad recibieron un bolo i.v. de 18,75 mg de HPβCD-diclofenaco. Se obtuvieron muestras de sangre para análisis de PK mediante una cánula i.v. permanente o mediante venipunción directa en los siguientes puntos de tiempo: tiempo 0 (antes de la dosis), 5, 10, 20, 30 y 45 minutos y 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 18 horas tras la dosis. Para muestras de un catéter permanente, se extrajeron los primeros 2 ml de sangre extraída en una jeringa separada y se desecharon hacia diluyente de solución salina transparente en el espacio muerto del tubo y se usaron los últimos 3 ml para el análisis.

2.2 Estudio 2 - Farmacocinética de HPβCD-diclofenaco en pacientes con insuficiencia renal y hepática

2.2.1 Criterios de sujetos

El estudio 2 consistió en un estudio abierto de una única dosis de la farmacocinética de HPβCD-diclofenaco y su excipiente HPBCD en sujetos con insuficiencia renal o hepática, y un estudio cruzado de dos vías, aleatorizado, abierto y de una única dosis de la farmacocinética de HPβCD-diclofenaco y de HPBCD usado en otro fármaco aprobado en voluntarios sanos. Se incluyeron sujetos con insuficiencia renal crónica, leve y estable (definida como aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 50 y ≤ 80 ml/min) o insuficiencia renal crónica, moderada y estable (CrCl ≥ 30 y < 50 ml/min). El CrCl para sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal crónica leve o moderada se estimó usando la siguiente fórmula: Tasa de filtración glomerular (GFR ml/min/1,73 m^2) =186 x creatinina sérica (SCr)-1,154 x (edad)-0,203 x (0,742 si es mujer) x (1,212 si es de raza negra) (Levey *et al.*, Annals of internal medicine. (1999); 130(6): 461-470). Se incluyeron sujetos con insuficiencia hepática crónica leve, según se define mediante la clasificación de Child-Pugh A, con puntuación de 5 a 6 y una bilirrubina de ≤ 2,5 mg/dl. Se incluyeron sujetos con insuficiencia renal o hepática si tenían entre 18-75 años de edad, y sujetos sanos de entre 18 y 65 años de edad.

Los criterios de inclusión para sujetos sanos fueron similares a los del estudio 1. Se requirió que los sujetos sanos tuvieran una función renal normal, definida como CrCl > 80 ml/min, y función hepática normal. Se hicieron coincidir los sujetos adultos sanos en cuanto a edad (±10 años), sexo y peso corporal (±10 kg) con los sujetos con insuficiencia renal crónica leve y los sujetos con insuficiencia hepática crónica leve.

De manera similar al estudio 1, se hicieron concesiones para una mayor amplitud de estados comórbidos en los grupos renal y hepático. Se permitió que se incluyeran sujetos si tenían una historia de acontecimientos cardiovasculares, diabetes, alta tensión arterial y/o hipercolesterolemia con la condición de que estos estados fueran estables, estuvieran bien controlados y no supusieran un riesgo de seguridad significativo, según se determinó mediante historia clínica, exploración física, electrocardiograma y evaluaciones clínicas de laboratorio (hemograma completo (CBC), bioquímica, función plaquetaria, análisis de orina, antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos frente a VIH, anticuerpos frente a hepatitis C, alcoholemia y análisis de drogas en la orina). Los pacientes diabéticos deben haber estado recibiendo un régimen terapéutico estable durante cuatro semanas.

Los criterios de exclusión incluyeron embarazo, diabetes no controlada o mal controlada, uso de diálisis, función hepática fluctuante o en rápido deterioro, cáncer hepático u otros cánceres, trasplante de órganos o inmunosupresión, infecciones agudas o asma. Se excluyeron los sujetos por cualquier acontecimiento cardiovascular grave, tal como infarto de miocardio, cirugía de revascularización de arterias coronarias o intervención coronaria percutánea, angina de pecho no estable, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardiaca congestiva. También se impusieron restricciones sobre determinados estados patológicos, tales como trastornos o infecciones intestinales actuales, úlceras pépticas, hemorragia GI o hemorragia cerebral. Los sujetos que dieron positivo para hepatitis B o hepatitis C se excluyeron de los grupos sano y renal, pero se incluyeron en los sujetos con insuficiencia hepática crónica leve. Se monitorizó la historia y el uso actual de otros fármacos recetados u OTC, se evaluó su posible interferencia y pueden haber dado como resultado la exclusión, dependiendo del medicamento. La hipersensibilidad frente a AINE o diclofenaco también llevó a la exclusión.

2.2.2 Intervención

Los sujetos con insuficiencia renal o hepática acudieron al centro de estudio en el día de estudio 0 y permanecieron en el centro durante dos noches y dos días. Se administraron 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco a cada sujeto como inyección en bolo i.v. a lo largo de 15 segundos en el día de estudio uno. Se obtuvieron muestras de sangre mediante una cánula i.v. permanente o mediante venipunción directa en los siguientes tiempos: tiempo 0 (antes de la dosis), 5, 10, 20, 30 y 45 minutos; 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18 y 24 horas tras la dosis. Se dio el alta a los sujetos en el día de estudio 2 tras evaluarles el investigador, y volvieron 7 ± 3 días tras la dosificación para evaluaciones de seguridad finales. Si no hubo ningún hallazgo anómalo en el alta, la visita de seguimiento se completó por teléfono.

Los sujetos sanos acudieron al centro de estudio en el día de estudio 0 y permanecieron en el centro durante tres noches y tres días. Se administraron 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco como bolo i.v. a lo largo de 15 segundos, y se administró el producto de comparación, un fármaco antifúngico aprobado solubilizado con HPβCD (Sporanox, itraconazol para inyección, 200 mg) como infusión i.v. a lo largo de 60 minutos, que se administraron en el día de estudio 1 y el día de estudio 2 según códigos de aleatorización. Se obtuvieron muestras de sangre tal como se describió anteriormente para sujetos renales y hepáticos. Cuando los sujetos recibieron HPβCD-diclofenaco, se extrajeron dos muestras de sangre en cada punto de tiempo para mediciones de la concentración de diclofenaco y de HPβCD. Para itraconazol, tenía que extraerse una muestra de sangre en cada punto de tiempo para someter a ensayo para detectar concentraciones HPβCD. Se dio el alta a los sujetos en el día de estudio 3 tras evaluarles el investigador, y volvieron 7 ± 3 días tras recibir la última dosis del fármaco de estudio para evaluaciones de seguridad.

3. Farmacocinética y análisis estadístico

Se midieron las concentraciones en plasma de diclofenaco mediante cromatografía de líquidos con detección por espectrometría de masas en tándem validada (CL-EM-EM) (intervalo de curva de límite de cuantificación (LOQ) de 5-2000 ng/ml) realizada por CEDRA Clinical Research, LLC (8609 Cross Park Drive, Austin, Texas 78754). Se determinaron las concentraciones en plasma de HPβCD usando un ensayo validado de Eurofins Medinet (12635

East Montview Blvd., Suite 214, Aurora, Colorado 80045). El LOQ para el ensayo de HPβCD fue de 100 ng/ml.

Se calcularon parámetros farmacocinéticos usando un análisis no compartimental. En el análisis sólo se usaron las concentraciones en plasma iguales o superiores al límite inferior de cuantificación. Se usaron tiempos de muestreo reales en todos los análisis farmacocinéticos. Se usaron tiempos según protocolo para calcular las concentraciones en plasma medias para presentaciones gráficas.

La concentración en suero máxima ($C_{máx}$) y el tiempo hasta $C_{máx}$ ($T_{máx}$) se tomaron directamente de los datos. La constante de velocidad de eliminación, λz, se calculó como la negativa de la pendiente del segmento log-lineal terminal de la curva de concentración en suero-tiempo. El intervalo de datos usado para cada sujeto y tratamiento se determinó mediante inspección visual de un gráfico semilogarítmico de concentración frente al tiempo. Se calculó la semivida de eliminación (t½) según la siguiente ecuación;

$$t½ = 0,693/\lambda z$$

Se calculó el área bajo la curva desde cero hasta la muestra final con una concentración ≥: LOQ (AUC(0-τ)) usando el método trapezoidal lineal y se extrapoló hasta el infinito usando:

$$AUC\infty = AUC(0\text{-}\tau) + Ctf/\lambda z,$$

Donde Ctf es la concentración final ≥: LOQ. El aclaramiento en plasma total (CL) se calculó como dosis/ AUC, y el volumen de distribución (Vz) se calculó como dosis/λz AUC.

Para el estudio 1, se examinaron las posibles relaciones entre los parámetros PK independientes CL y Vz, y el parámetro dependiente t½ y las variables demográficas edad, peso corporal total e IMC, usando regresiones lineales. Dado que la edad, el peso corporal y el IMC son variables continuas, se combinaron datos de las cohortes de peso y de edad para estos análisis.

Para el estudio 2, se estimó la tasa de filtración glomerular (GFR), en ml/min/1,73 m^2, para sujetos con insuficiencia renal leve o moderada y controles sanos usando la fórmula de la modificación de la dieta en la enfermedad renal:

$$GFR = 186 \times Scr^{-1,154} \times edad^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,212 \text{ si es de raza negra})$$

donde Scr es la creatinina sérica en mg/dl. Se examinó el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de diclofenaco y HPβCD sobre los parámetros $C_{máx}$, AUC∞ , CL, Vz y t½ usando un modelo estadístico de análisis de la varianza (ANOVA) con tipo de sujeto como variable de clasificación usando los logaritmos naturales de los datos. Se realizaron comparaciones entre los tres tipos de sujeto usando pruebas de la t para datos emparejados. Se usó el mismo modelo para pruebas para determinar el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de diclofenaco y HPβCD, pero sin comparaciones adicionales ya que sólo había dos grupos. Se examinaron las posibles relaciones entre los parámetros farmacocinéticos independientes CL y Vz y el parámetro dependiente t½ y la función renal usando regresiones lineales de cada parámetro farmacocinético frente a GFR.

Se realizó una comparación de los parámetros farmacocinéticos $C_{máx}$, AUC(0-t) y AUC∞ para HPβCD entre HPβCD-diclofenaco (prueba) e itraconazol (referencia) usando un modelo de ANOVA con secuencia, sujeto dentro de secuencia, tratamiento y periodo como variables de clasificación, usando los logaritmos naturales de los datos. Se construyeron intervalos de confianza (90%) para la razón, prueba con respecto a referencia, de los tres parámetros usando los datos transformados mediante logaritmo y el procedimiento de dos pruebas de la t de un factor. Se aplicaron exponentes a las estimaciones puntuales y los límites de confianza para volver a la escala original. Todos los cálculos farmacocinéticos se realizaron, y los gráficos de concentración en plasma de sujetos individuales frente al tiempo se prepararon, usando SAS® para Windows® versión 9.1.3. II.

Resultados

1. Estudio 1 – Efecto de la edad, el peso / IMC sobre la farmacocinética de HPβCD-diclofenaco

Los 88 sujetos que se incluyeron en las cohortes de edad y de peso y se aleatorizaron completaron el estudios. En la tabla 17 se detallan las características demográficas de los sujetos.

Los estudios de cohorte farmacocinéticos en 34 sujetos no mostraron ningún efecto de la edad (55-82 años) sobre la exposición de HPβCD-diclofenaco i.v. (tabla 18, y tal como se muestra en la figura 16A). La figura 16A muestra las concentraciones en plasma medias a lo largo del tiempo diclofenaco tras la administración i.v. de 18,75 mg de HPβCD-diclofenaco a tres cohortes basadas en edad. El examen de las relaciones entre CL, Vz y t½ y la edad indicaron relaciones inversas significativas entre el volumen de distribución (Vz) y la edad (p = 0,0183), y t½ y la edad (p = 0,0480) (figuras 17A-B). La figuras 17A-B muestran las relaciones entre la edad y parámetros PK de diclofenaco. La figura 17A muestra la relación entre el volumen de distribución y la edad tras la administración intravenosa de 18,75 mg o 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco. La figura 17B muestra la relación entre la semivida de eliminación terminal y la edad tras la administración intravenosa de 18,75 mg o 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco.

Hubo una disminución significativa de Vz con la edad, lo que dio como resultado una relación inversa significativa entre t½ y la edad. En una regresión combinada de las cohortes tanto de edad como de peso, el aclaramiento de diclofenaco no pareció verse afectado por la edad (p= 0,1779).

Los valores medios para parámetros PK mostraron una disminución de la exposición con el aumento del peso corporal (44-162 kg) (tabla 18, y tal como se muestra en la figura 16B). La figura 16B muestra las concentraciones en plasma medias a lo largo del tiempo de diclofenaco tras la administración i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco a cinco cohortes basadas en peso. El examen de las relaciones entre CL, Vz y t½ y el peso corporal total e IMC indicaron relaciones significativas entre CL y el peso (p < 0,0001), Vz y el peso (p<0,0001). Las relaciones con el IMC fueron compatibles con aquellas para el peso, un componente principal del IMC. No hubo esencialmente ninguna relación entre t½ y cualquiera del peso corporal total o el IMC, con valores de p de 0,4872 y 0,8384, respectivamente, debido a aumentos proporcionales tanto de CL como de Vz con aumento del peso corporal, dando como resultado la ausencia de cambios, en su razón, lo que determina t½.

Tabla 18. Parámetros farmacocinéticos medidos en estudios

Parámetro[1]	$C_{máx}$, ng/ml ± DE (n)	$T_{máx}$, h (n)	AUC(0-t), h x ng/ml ± DE (n)	AUC∞, h x ng/ml ± DE (n)	t½, h ± DE (n)	λz, h^{-1} ± DE (n)	CL, ml/min ± DE (n)	Vz, L ± DE (n)
Estudio 1								
55 ≤ edad < 65 años	3.439 ± 855 (12)	0,083 (12)	1.087 ± 288 (12)	1.126 ± 291 (11)	1,39 ± 0,43 (11)	0,5437 ± 0,1728 (11)	274 ± 70,6 (11)	32,7 ± 13,3 (11)
65 ≤ edad < 75 años	3.465 ± 738 (13)	0,083 (13)	1.143 ± 261 (13)	1.178 ± 263 (12)	1,42 ± 0,34 (12)	0,5165 ± 0,1351 (12)	257 ± 52,2 (12)	31,5 ± 9,26 (12)
Edad ≥ 75 años	3.257 ± 750 (3)	0,083 (3)	1.200 ± 95.9 (3)	1.220 ± 96,8 (3)	2,14 ± 0,61 (3)	0,3438 ± 0,1035 (3)	239 ± 19,8 (3)	44,3 ± 13,1 (3)
Peso insuficiente:	6.594 ± 2.258 (5)	0,083 (5)	2.190 ± 609 (5)	2.103 ± 651 (4)	2,03 ± 0,47 (4)	0,3593 ± 0,1011 (4)	297 ± 92,4 (4)	50,4 ± 14,0 (4)
Pequeño:	8.212 ± 1952 (11)	0,083 (11)	2.413 ± 616 (11)	2.429 ± 616 (11)	1,67 ± 0,34 (11)	0,4321 ± 0,0962 (11)	255 ± 71,4 (11)	36,1 ± 10,1 (11)
Grande:	5.903 ± 1.060 (16)	0,083 (16)	1.916 ± 411 (16)	1.933 ± 412 (16)	1,79 ± 0,44 (16)	0,4095 ± 0,0997 (16)	314 ± 69,3 (16)	47,9 ± 13,6 (16)
Obeso:	5.103 ± 0.672 (13)	0,083 (13)	1.740 ± 265 (13)	1.757 ± 266 (13)	1,56 ± 0,25 (13)	0,4568 ± 0,0847 (13)	338 ± 53,0 (13)	45,5 ± 9,60 (13)
Extremada-mente obeso:	4.616 ± 1.639 (8)	0,083 (8)	1.569 ± 316 (8)	1.640 ± 302 (7)	1,81 ± 0,57 (7)	0,4205 ± 0,1437 (7)	363 ± 56,0 (7)	56,4 ± 19,0 (7)
Estudio 2								
Diclofenaco								
Renal leve	7.286 ± 1.430 (8)	0,083 (8)	1.927 ± 409 (8)	1.943 ± 409 (8)	1,89 ± 0,46 (8)	0,3856 ± 0,088 (8)	312 ± 73,0 (8)	49,8 ± 12,1 (8)
Renal moderado	5.332 ± 1.629 (5)	0,083 (5)	1.531 ± 418 (5)	1.550 ± 422 (5)	2,10 ± 0,44 (5)	0,3427 ± 0,080 (5)	401 ± 126 (5)	69,7 ± 9,22 (5)
Coinci-dencias sanas	7.163 ± 950 (7)	0,083 (7)	1.947 ± 418 (5)	1.968 ± 315 (7)	2,10 ± 0,44 (5)	0,3725 ± 0,055 (7)	303 ± 55.6 (7)	50,2 ± 14,1 (7)
Hepático leve	5.648 ± 709 (8)	0,083 (8)	1.641 ± 179 (8)	1.663 ± 179 (8)	1,97 ± 0,67 (8)	0,3793 ± 0,098 (8)	353 ± 40,7 (8)	60,1 ± 21,5 (8)
Coinci-dencias sanas	5.884 ± 897 (7)	0,083 (7)	1.618 ± 333 (7)	1.640 ± 335 (7)	1,92 ± 0,28 (7)	0,3678 ± 0,050 (7)	367 ± 74,7 (7)	59,9 ± 9,4 (7)
HPβCD								
Renal leve	60.750 ± 16.275 (8)	0,083 (8)	127.141 ± 90.489 (8)	128.349 ± 91.132 (8)	2,87 ± 0,69 (8)	0,2549 ± 0,068 (8)	59,0 ± 31,3 (8)	13,6 ± 5,38 (8)
Renal	52.700	0,083 (5)	169.042 ±	165.728 ±	6,04 ±	0,1226 ±	36,2 ±	17,7 ±

moderado	± 18.565 (5)		52.722 (5)	60.386 (4)	1,94 (4)	0,033 (4)	10,0 (4)	1,88 (4)
Coinci-dencias sanas	50.329 ± 7.731 (7)	0,083 (7)	66.449 ± 12.642 (7)	67.316 ± 12.615 (7)	3,29 ± 1,66 (7)	0,2510 ± 0,095 (7)	85,2 ± 16,5 (7)	23,3 ± 9,84 (7)
Hepático leve	44.813 ± 14.985 (8)	0,083 (8)	55.946 ± 17.233 (8)	56.802 ± 17.412 (8)	2,28 ± 0,60 (8)	0,3226 ± 0,084 (8)	107 ± 33,8 (8)	20,0 ± 4,19 (8)
Coinci-dencias sanas	40.917 ± 4.975 (7)	0,083 (7)	52.982 ± 11.267 (7)	53.651 ± 11.321 (7)	2,28 ± 0,42 (7)	0,3127 ± 0,052 (7)	107 ± 21,2 (7)	20,6 ± 2,45 (7)
Sano – HPβCD-diclofenaco	44.331 ± 10.004 (13)	0,083 (13)	58.994 ± 14.123 (13)	59.709 ± 14.217 (13)	2,74 ± 1,35 (13)	0,2909 ± 0,0860 (13)	98,0 ± 22,7 (13)	21,8 ± 7,36 (13)
Sano – itraconazol	557.538 ± 105.477 (13)	1,083 (13)	1.300.356 ± 264.445 (13)	301.283 ± 264.630 (13)	2,54 ± 0,25 (13)	0,2752 ± 0,0244 (13)	106 ± 19,0 (13)	23,5 ± 5,65 (13)

$C_{máx}$ = concentración en plasma observada máxima; $T_{máx}$ = tiempo al que se observa $C_{máx}$; AUC(0-t) = AUC hasta la última concentración cuantificable; AUC∞ = AUC desde el tiempo cero hasta el infinito; λz = constante de velocidad de eliminación terminal; t½ = semivida de eliminación aparente; Vz = volumen de distribución; CL = aclaramiento.

[1] Media aritmética ± desviación estándar excepto para $T^{máx}$ para el que se notifica la mediana.

Un sujeto en la cohorte basada en peso y seis sujetos en la cohorte basada en edad tuvieron concentraciones en plasma de HPβCD-diclofenaco que se consideraron aberrantes. Los análisis de PK se realizaron tanto incluyendo como excluyendo a estos sujetos. Las conclusiones globales del estudio y la relación entre los parámetros PK CL, t½ y Vz, y el peso o la edad, no cambiaron como resultado de incluir sujetos con concentraciones en plasma aberrantes aparentes. Los resultados de PK presentados aquí excluyeron a esos sujetos.

1.1 Seguridad

No hubo ninguna muerte ni acontecimientos adversos graves (AA) ni ningún AA que condujera a la interrupción del estudio ni en la corte basada en peso ni en la basada en edad durante este estudio. Nueve sujetos (16,7%) en la cohorte basada en peso notificaron 14 AA que surgen con el tratamiento. Ninguno de los sujetos en los grupos de tratamiento A (peso insuficiente) y E (extremadamente obeso) experimentó un AA que surge con el tratamiento durante el estudio. Se consideró que todos los acontecimientos eran leves y transitorios, se resolvieron sin intervención médica, e incluyeron acontecimientos gastrointestinales, estados en el sitio de la administración y cefalea. Ocho de 14 acontecimientos (57,1%) se consideró que no estaban relacionados con el fármaco de estudio.

Tres sujetos (8,8%) en la cohorte basada en edad notificaron un total de 13 AA que surgen con el tratamiento. Se consideró que todos los acontecimientos eran leves y transitorios, y todos menos 2 se resolvieron sin intervención médica. Los acontecimientos leves incluyeron estreñimiento, estados en el sitio de la administración, aumento de la amilasa en sangre, aumento de la lipasa, prurito e hipertensión. Dos acontecimientos, prurito e hipertensión, requirieron medicamento. El PI consideró que aproximadamente la mitad (54,5%) no estaban relacionados con el fármaco de estudio.

2. Estudio 2 - Farmacocinética de HPβCD-diclofenaco en pacientes con insuficiencia renal y hepática

Un total de 13 sujetos con insuficiencia renal (CrCl medio de 56 ml/min), 8 sujetos con insuficiencia hepática (ALT media de 52,4 UI/l, AST media de 43,6 UI/l, bilirrubina media de 0,59 mg/dl, puntuación de Child-Pugh de 5,5), y 14 sujetos sanos coincidentes completaron satisfactoriamente el estudio (tabla 18). En la tabla 17 se detallan las características demográficas de los sujetos.

Las exposiciones globales para HPβCD-diclofenaco, según se miden mediante AUC(0-τ) y AUC∞, no difirieron significativamente entre grupos con insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada y controles coincidentes sanos (tabla 18, tal como se muestra en la figura 18A). La figura 18A muestra las concentraciones en plasma medias a lo largo del tiempo de diclofenaco tras la administración i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco a sujetos con insuficiencia renal leve o moderada y a sujetos sanos. La velocidad de eliminación de diclofenaco no difirió significativamente en función del grado de insuficiencia renal. Hubo una tendencia estadísticamente insignificante hacia un aumento en el CL y Vz de diclofenaco en sujetos con insuficiencia renal moderada (30 ≤ CrCl < 50 ml/min)

en comparación con aquellos con insuficiencia renal leve (50 ≤ CrCl ≤ 80 ml/min) y controles sanos coincidentes (CrCl > 80 ml/min) (tabla 18), sin embargo, esto puede ser un artefacto de los pequeños tamaños de muestra. La velocidad de eliminación del excipiente, HPβCD, varió con el grado de insuficiencia renal, figura 18B. La figura 18B muestra las concentraciones en plasma medias a lo largo del tiempo del excipiente, HPβCD, tras la administración i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco a sujetos con insuficiencia renal leve o moderada y a sujetos sanos. Hubo una disminución del CL de HPβCD, con aumentos correspondientes de AUC∞ y t½ con la función renal reducida. Se observaron una disminución de 2,4 veces de CL y un aumento de 1,8 veces de t½ en sujetos con insuficiencia renal moderada en comparación con sujetos sanos (tabla 18).

No hubo diferencias en la PK de diclofenaco o HPβCD en sujetos con insuficiencia hepática leve frente a controles sanos coincidentes (tabla 18, y tal como se muestra en la figura 19A). La figura 19A muestra las concentraciones en plasma medias a lo largo del tiempo de diclofenaco tras la administración i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco a sujetos con insuficiencia hepática leve y a sujetos sanos.

Tras la administración de HPβCD-diclofenaco, la exposición a HPβCD se redujo notablemente en comparación con itraconazol en controles sanos (tal como se muestra en la figura 19B). La figura 18B muestra las concentraciones en plasma medias a lo largo del tiempo del excipiente, HPβCD, tras la administración i.v. de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco que contenían 333,3 mg de HPβCD y 200 mg de itraconazol que contenían 8000 mg de HPβCD a sujetos sanos. La exposición fue igual a 1/20 de la de itraconazol tras una única dosis y 1/8 tras el estado estacionario. La exposición a HPβCD, basándose en los mínimos cuadrados geométricos de la razón de AUC∞, tras la administración de 333,3 mg como HPβCD-diclofenaco, fue del 4,58% de aquella tras la administración de 8000 mg como Sporanox, esencialmente igual a la razón de dosis (4,17%). Para sujetos con insuficiencia renal moderada, la exposición a HPβCD tras una dosis de 37,5 mg de HPβCD-diclofenaco todavía será 7,9 veces menor basándose en AUC(0-τ), y 3,9 veces menor basándose en la concentración promedio en el estado estacionario (C_{av}), que en sujetos sanos a los que se les administró itraconazol.

2.1 Seguridad

No hubo ninguna muerte, retirada debido a AA ni acontecimientos adversos graves (AAG) en este estudio que evaluó el efecto de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de HPβCD-diclofenaco. No hubo ningún AA grave y todos los acontecimientos notificados fueron de intensidad leve o moderada. La incidencia global y la intensidad de AA que surgen con el tratamiento fue baja de manera similar en todas las cohortes. Tras la administración de HPβCD-diclofenaco, se registró que dos sujetos (15,4%) con insuficiencia renal, y un sujeto (12,5%) con insuficiencia hepática leve tuvieron AA relacionados con el fármaco y no se notificó ningún AA relacionado con el fármaco por sujetos sanos. No hubo ninguna notificación de AA renales o hepáticos adversos en los pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se observaron efectos del fármaco de estudio clínicamente significativos para los parámetros de bioquímica clínica o de hematología o para las pruebas de función renal o de función hepática. No se observaron resultados de ECG o de signos vitales fuera del intervalo clínicamente significativos durante el estudio.

Este estudio demostró que la edad avanzada no tenía ningún efecto sobre la exposición total de HPβCD-diclofenaco i.v., mientras que el aumento de peso se asoció con una reducción de la exposición. La insuficiencia renal o hepática no afectó a la exposición o eliminación de diclofenaco, sin embargo la insuficiencia renal sí disminuyó el aclaramiento del excipiente HPβCD.

Este estudio demostró que la edad del paciente no afecta a la exposición global de HPβCD-diclofenaco. Sin embargo, los cambios relacionados con la edad en el agua corporal y la grasa corporal actúan reduciendo el volumen de distribución de fármacos (Vz) en pacientes de edad más avanzada. Se observó una disminución significativa de Vz al aumentar la edad, que dio como resultado una disminución de t½ al aumentar la edad. Esto sugiere que habrá una reducción del riesgo de acumulación de HPβCD-diclofenaco en sujetos de edad avanzada. Por tanto, no debe ser necesaria la modificación de la pauta posológica de HPβCD-diclofenaco para sujetos de edad avanzada debido únicamente a cambios farmacocinéticos. Sin embargo, las dosificaciones de AINE se reducen normalmente en pacientes de edad avanzada porque son particularmente propensos a efectos secundarios de AINE, tales como hemorragia, efectos renales y cardiovasculares (Aubrun *et al.*, Clinical anaesthesiology (2007); 21(1): 109-127). Por ejemplo, ketorolaco, aunque es eficaz cuando se administra mediante bolo i.v., interfiere con la agregación plaquetaria (Bauer *et al.*, Journal of clinical anesthesia. (2010); 22(7): 510-518), e incrementa el riesgo de hemorragia (Elia *et al.*, Anesthesiology. (2005); 103(6): 1296-1304) hasta tales puntos que las reducciones de dosificación son obligatorias en poblaciones de riesgo tales como las personas de edad avanzada (Physicians' Desk Reference. 2012). Sin embargo, HPβCD-diclofenaco, con su perfil inhibidor de COX-1 y COX-2 equilibrado, puede plantear un menor riesgo de hemorragia posoperatoria que los AINE tales como ketorolaco y aspirina, que inhiben predominantemente COX-1. En un estudio de la función plaquetaria de voluntarios humanos, HPβCD-diclofenaco afectó a la capacidad de coagulación en menor medida que los AINE que inhiben predominantemente COX-1, ketorolaco y aspirina (Bauer *et al.*, Journal of clinical anesthesia. (2010); 22(7): 510-518).

De manera que concuerda con las directrices mencionadas anteriormente, a los pacientes de edad avanzada en este estudio se les administraron 18,75 mg, la mitad de la dosis convencional. Otros estudios han demostrado la

eficacia comparable de la dosis de 18,75 mg, por ejemplo, los estudios mostrados en los ejemplos 1 y 2 anteriores. Por tanto, la seguridad y tolerancia de HPβCD-diclofenaco en pacientes de edad avanzada en este estudio y de diclofenaco en otros (Dilger *et al.*, Journal of clinical pharmacology. (2002); 42(9): 985-994; Fredman *et al.*, Anesthesia and analgesia. (1999); 88(1): 149-154; Bakshi *et al.*, Current medical research and opinion. (1991); 12(7): 459-465) indican que los beneficios de reducción de analgésicos y opioides de este AINE bien conocido pueden ofrecerse a tales pacientes sin aumentar el riesgo que algunas veces está asociado con la farmacoterapia en los pacientes de edad avanzada.

El peso del paciente no afecta a la cinética de HPβCD-diclofenaco, lo que muestra una reducción de la exposición al aumentar el peso corporal. Hubo un aumento significativo de CL al aumentar el peso corporal, lo que sugiere que debe considerare mantener una exposición "convencional" (AUC) variando la dosis en sujetos de mayor peso para mantener una exposición y alivio del dolor equivalentes. Para pacientes de todas las edades y los que pesan 40-95 kg, una dosis uniforme ofrece la ventaja de simplificar el tratamiento, reducir los errores y ahorrar tiempo dedicado al cálculo de dosis.

La velocidad de eliminación de diclofenaco no difirió significativamente en función del grado de insuficiencia renal. Esto concuerda con estudios de otras formulaciones de diclofenaco, en los que no se encontró que la eliminación renal fuera una ruta significativa de aclaramiento (Brogden *et al.*, Drugs. (1980); 20(1): 24-48). Sin embargo, los sujetos con insuficiencia renal mostraron un aclaramiento reducido de HPβCD. La magnitud de la reducción fue tal que las concentraciones en sangre de HPβCD tras la dosis terapéutica de HPβCD-diclofenaco permanecieron muy por debajo de las observadas con itraconazol i.v., un producto antifúngico actualmente comercializado que también se solubiliza con HPβCD. HPβCD no parece proporcionar ningún efecto aditivo o sinérgico sobre la farmacocinética de diclofenaco en pacientes con insuficiencia renal, lo que indica que la exposición a HPβCD en HPβCD-diclofenaco no plantea ningún riesgo para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

La insuficiencia hepática puede afectar al metabolismo farmacológico, por tanto resultó interesante que no se observó ninguna diferencia en el perfil PK de diclofenaco o HPβCD en sujetos con insuficiencia hepática leve en comparación con controles sanos coincidentes. El metabolismo hepático representa casi el 100% de la eliminación de diclofenaco, mientras que HPβCD no se metaboliza de manera extensa y del 80% al 90% de la dosis i.v. se excreta sin alterar en la orina (Brewster *et al.*, Advanced drug delivery reviews. (2007); 59(7): 645-666). No hubo ninguna evidencia para respaldar un efecto aditivo o sinérgico de HPβCD sobre la farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática. HPβCD-diclofenaco fue seguro y se toleró bien en sujetos con insuficiencia hepática leve sin empeoramiento notable de la enfermedad subyacente o aumentos marcados en las pruebas de función hepática. Por tanto, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en esta población de pacientes.

HPβCD-diclofenaco puede tener claras ventajas con respecto a otras formulaciones de diclofenaco. HPβCD-diclofenaco emplea HPβCD para potenciar la solubilidad de diclofenaco (Gould *et al.*, Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. (2005); 43(10): 1451-1459), dando como resultado la reducción del volumen de dosificación, reducción de la irritación debido al pH alto o bajo o al uso de disolventes orgánicos necesarios para la solubilización, y evitar la irritación venosa directa debido al propio fármaco (Colucci *et al.*, Acute Pain. (2009); 11:15-21). La administración en bolo i.v. de HPβCD-diclofenaco es segura y tiene un comienzo más rápido de analgesia (Leeson *et al.*, Regional anesthesia and pain dolor medicine. (2007); 32(4): 303-310; Christensen *et al.*, Anesthesia progress. (2011); 58(2): 73-81). El pequeño volumen de HPβCD-diclofenaco tiene las ventajas de reducir el tiempo de infusión i.v. y también puede permitir una inyección i.m. intraglútea profunda menos dolorosa. No se necesita reconstituir HPβCD-diclofenaco antes del uso, lo cual presenta posibles ahorros de coste en comparación con formulaciones anteriores de diclofenaco (Wallerstein, International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR), 2007). HPβCD-diclofenaco se toleró generalmente bien en este estudio.

En resumen, este estudio sugiere que HPβCD-diclofenaco puede administrarse a pacientes en estas poblaciones especial (pacientes de edad avanzada, obesos, con insuficiencia renal o hepática) con el plan y la dosis habituales sin necesidad de reducción de la dosis, pero con ajuste de la dosis hacia arriba para mantener una exposición equivalente para aquellos con mayor peso.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:

a. 50 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable; e

b. hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD);

para su uso en el tratamiento de dolor posoperatorio de moderado a intenso evaluado mediante una escala analógica visual (EVA), que resulta de cirugía ortopédica en un mamífero que tiene insuficiencia hepática o renal, en la que la composición está destinada para administración parenteral, en la que dolor de moderado a intenso es una intensidad de dolor ≥ 50 mm en una EVA de 1-100 mm.

2. Composición farmacéutica que comprende:

a. 50 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable; e

b. hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD);

para su uso en el tratamiento de dolor posoperatorio de moderado a intenso evaluado mediante una escala analógica visual (EVA), que resulta de cirugía abdominal o pélvica en un mamífero que tiene insuficiencia hepática o renal, en la que la composición está destinada para administración parenteral, en la que dolor de moderado a intenso es una intensidad de dolor ≥ 50 mm en una EVA de 1-100 mm.

3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el mamífero tiene un riesgo alto de reacción adversa a analgesia.

4. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que el mamífero pesa al menos 210 libras (95 kg).

5. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición farmacéutica comprende 37,5 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable; o

en la que la composición farmacéutica comprende 18,75 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable; o

en la que la composición farmacéutica comprende 9,375 mg o menos de diclofenaco o una sal de diclofenaco farmacéuticamente aceptable.

6. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición está destinada a administrarse con una cantidad de medicación de rescate.

7. Composición para su uso según la reivindicación 2, en la que la composición está destinada a administrarse con una cantidad de medicación de rescate.

8. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que dolor moderado es una intensidad de dolor ≥ 50 mm y < 70 mm.

9. Composición para su uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que dolor intenso es una intensidad de dolor ≥ 70 mm.

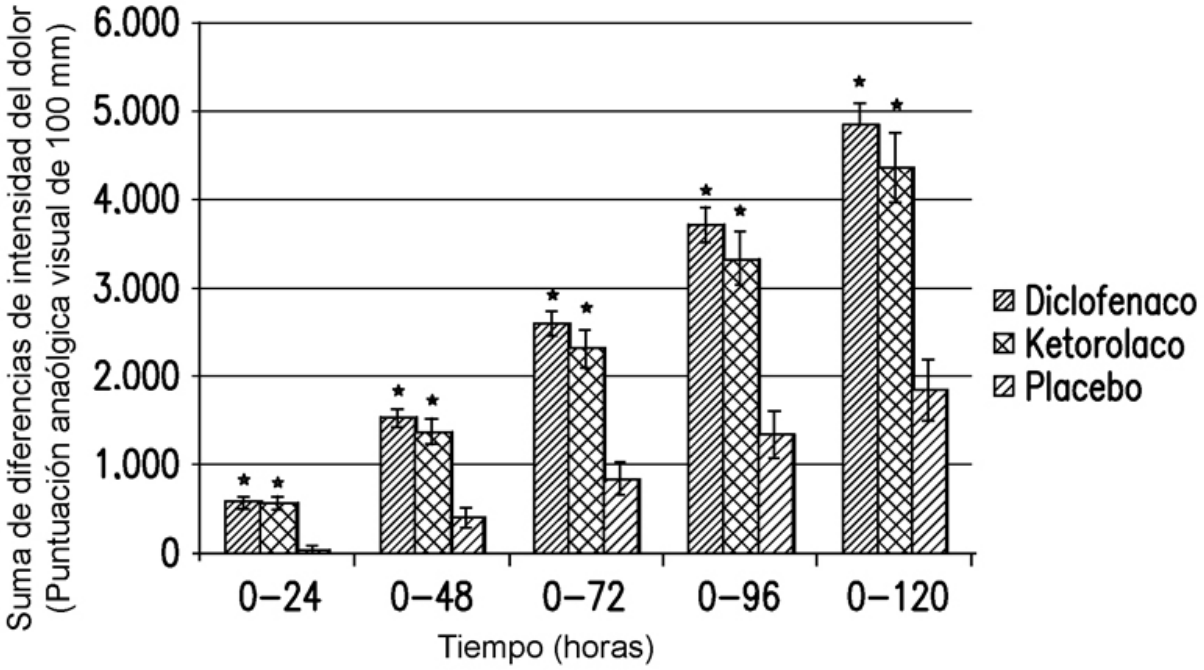

Suma de diferencias de intensidad del dolor
(Puntuación anaólgica visual de 100 mm)
6.000
5.000
4.000
3.000
2.000
1.000
0
0–24
0–48
0–72
0–96
0–120
Tiempo (horas)
Diclofenaco
Ketorolaco
Placebo

FIG. 1

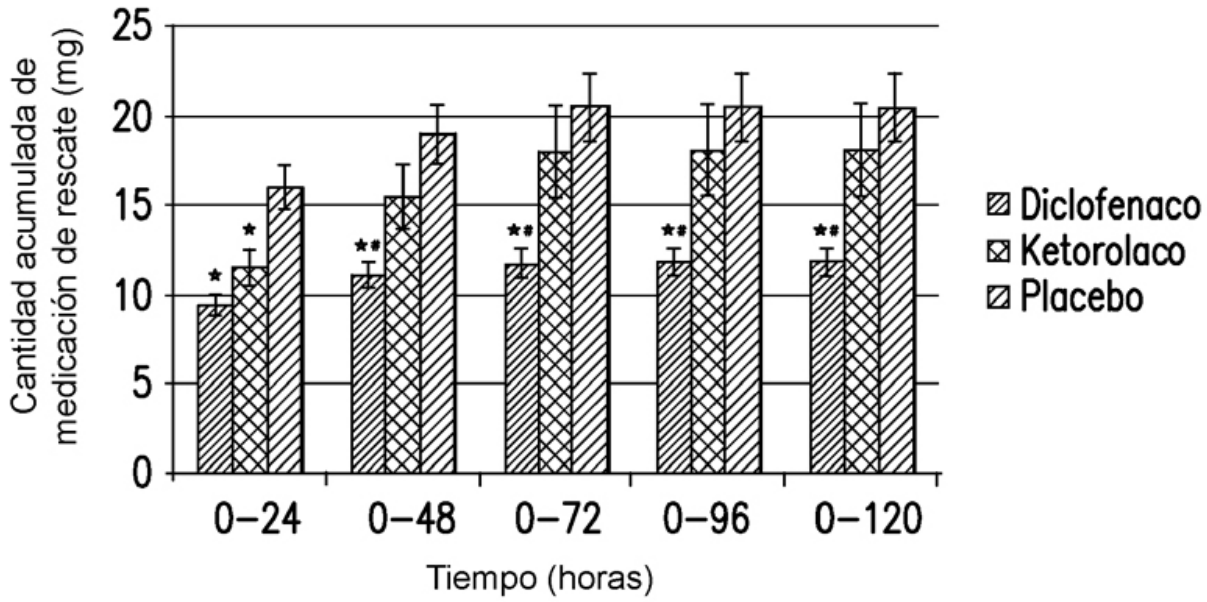

Cantidad acumulada de medicación de rescate (mg)
25
20
15
10
5
0
0–24
0–48
0–72
0–96
0–120
Tiempo (horas)
Diclofenaco
Ketorolaco
Placebo

FIG. 2

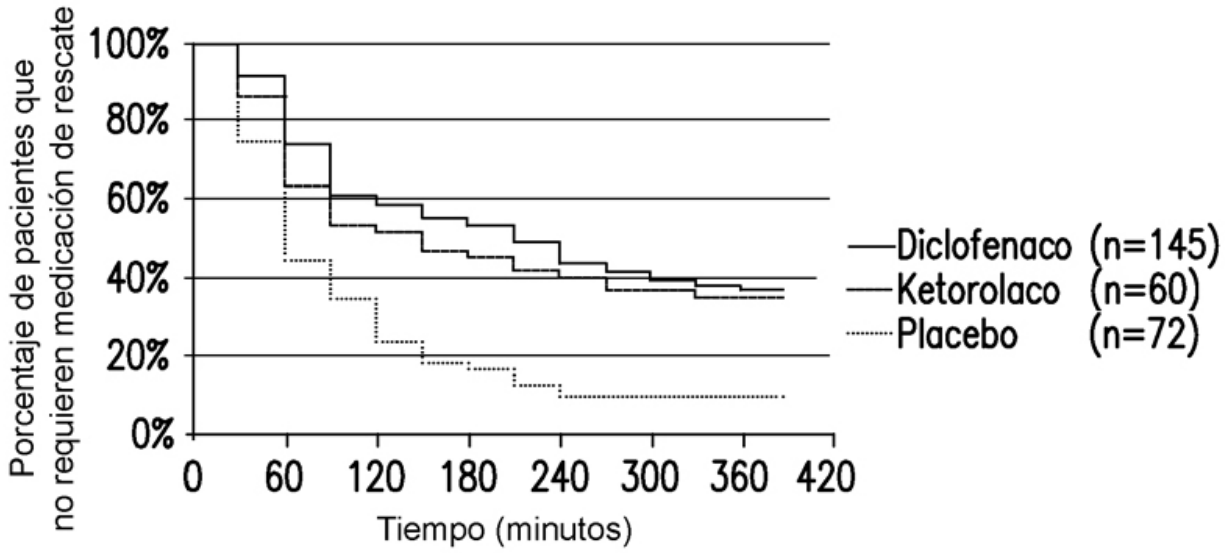

Porcentaje de pacientes que no requieren medicación de rescate
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
60
120
180
240
300
360
420
Tiempo (minutos)
Diclofenaco (n=145)
Ketorolaco (n=60)
Placebo (n=72)

FIG. 3

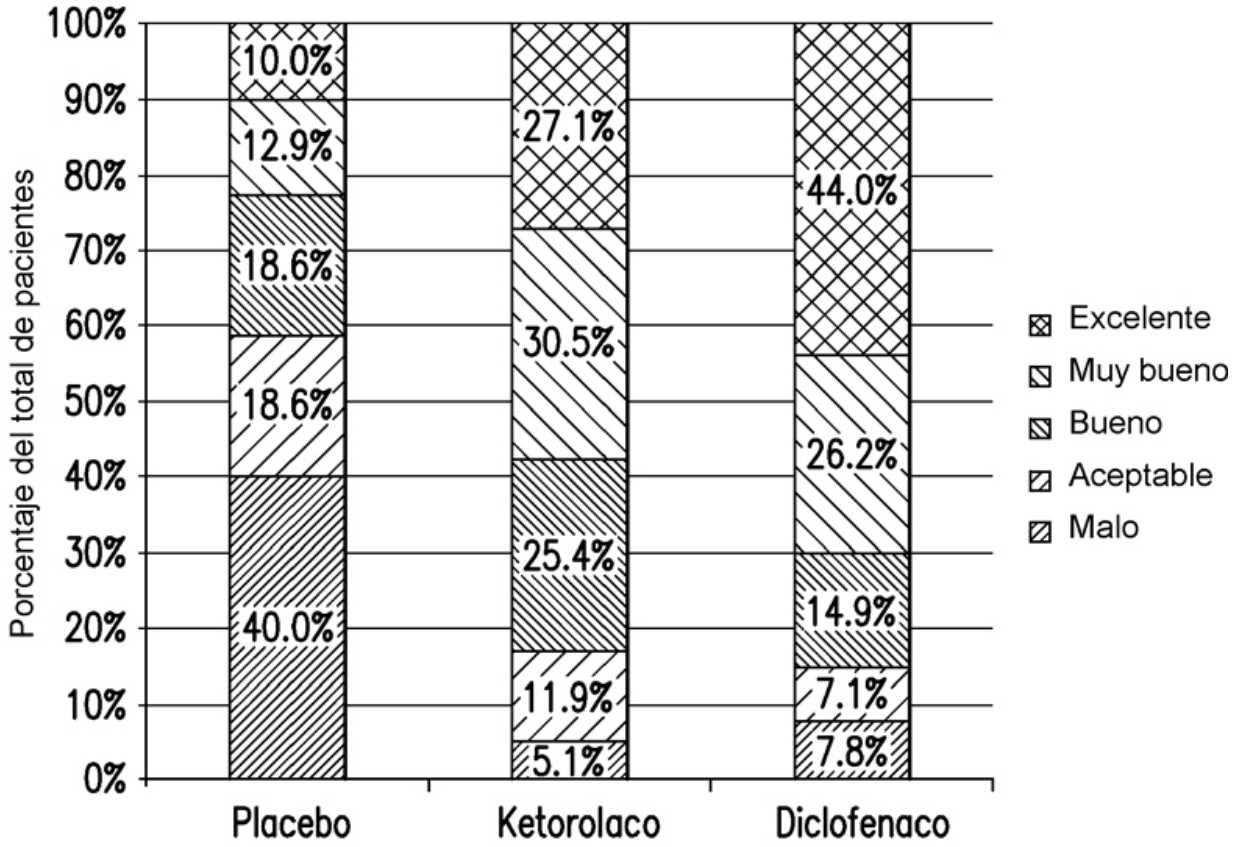

100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
Porcentaje del total de pacientes
10.0%
12.9%
18.6%
18.6%
40.0%
27.1%
30.5%
25.4%
11.9%
5.1%
44.0%
26.2%
14.9%
7.1%
7.8%
Placebo
Ketorolaco
Diclofenaco
Excelente
Muy bueno
Bueno
Aceptable
Malo

FIG. 4

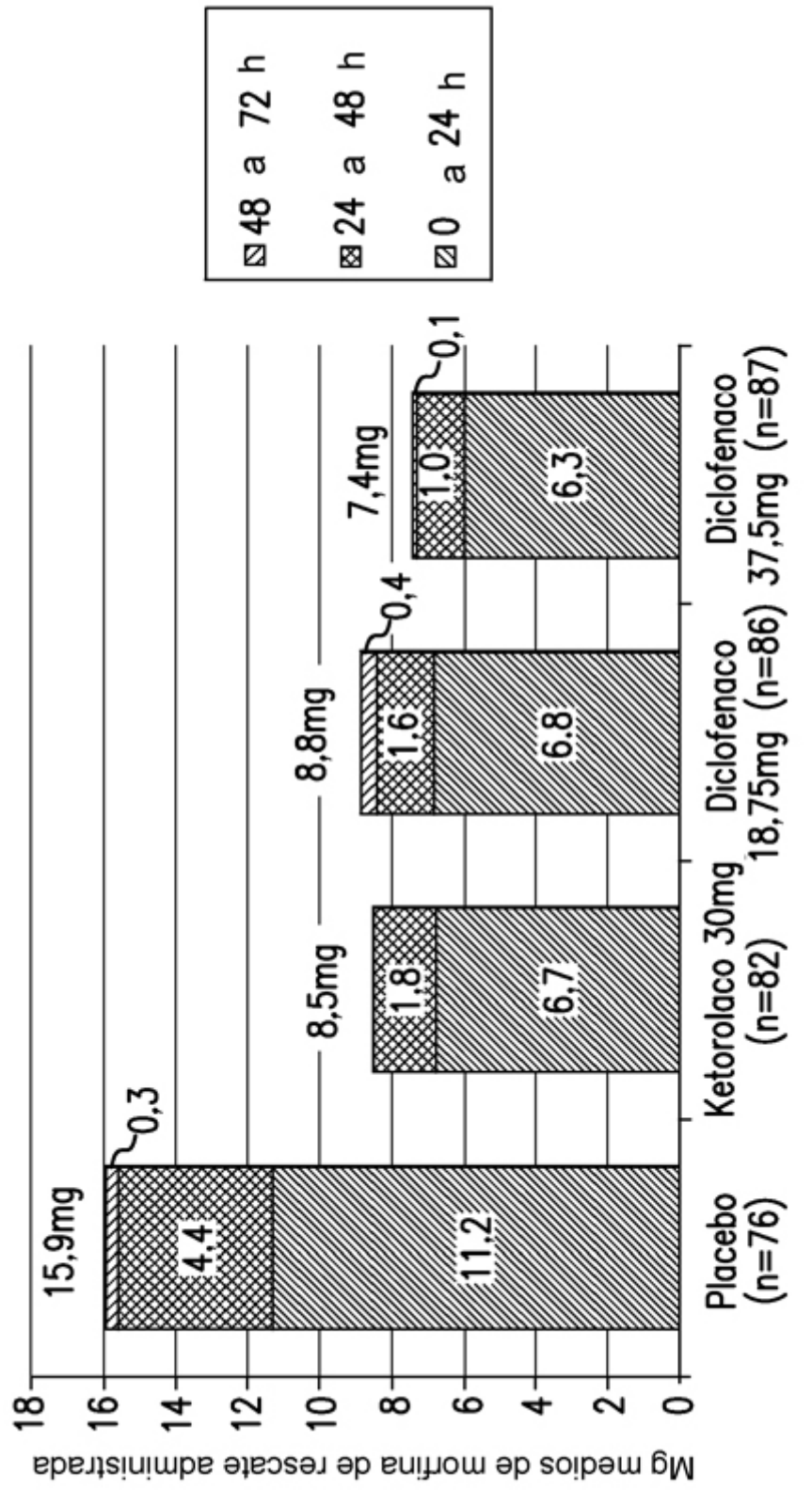

48 a 72 h
24 a 48 h
0 a 24 h
Mg medios de morfina de rescate administrada
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
15,9mg
0,3
4,4
11,2
8,5mg
1,8
6,7
8,8mg
0,4
1,6
6,8
7,4mg
0,1
1,0
6,3
Placebo (n=76)
Ketorolaco 30mg (n=82)
Diclofenaco 18,75mg (n=86)
Diclofenaco 37,5mg (n=87)

FIG. 5

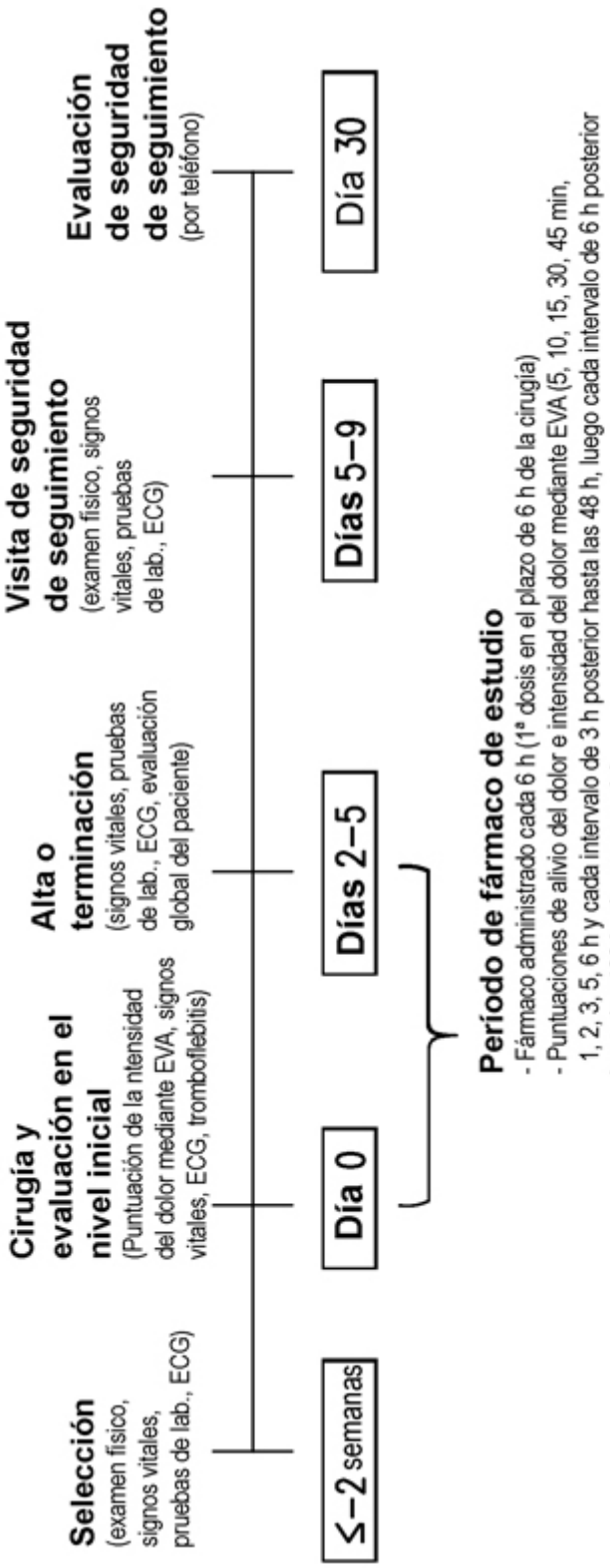

Selección
(examen físico, signos vitales, pruebas de lab., ECG)
≤−2 semanas
Cirugía y evaluación en el nivel inicial
(Puntuación de la ntensidad del dolor mediante EVA, signos vitales, ECG, tromboflebitis)
Día 0
Alta o terminación
(signos vitales, pruebas de lab., ECG, evaluación global del paciente)
Días 2–5
Visita de seguridad de seguimiento
(examen físico, signos vitales, pruebas de lab., ECG)
Días 5–9
Evaluación de seguridad de seguimiento
(por teléfono)
Día 30
Período de fármaco de estudio
- Fármaco administrado cada 6 h (1ª dosis en el plazo de 6 h de la cirugía)
- Puntuaciones de alivio del dolor e intensidad del dolor mediante EVA (5, 10, 15, 30, 45 min, 1, 2, 3, 5, 6 h y cada intervalo de 3 h posterior hasta las 48 h, luego cada intervalo de 6 h posterior hasta las 120 h, si es necesario)
- Pruebas de lab. y ECG 24 h después de la 1ª dosis: evaluación global del paciente cada 24 h tras la 1ª dosis
- Signos vitales inmediatamente antes de y 30 min después de cada dosis
- Evaluación de la tromboflebitis en el sitio de inyección inmediatamente antes y 1 h después de cada dosis

FIG. 6

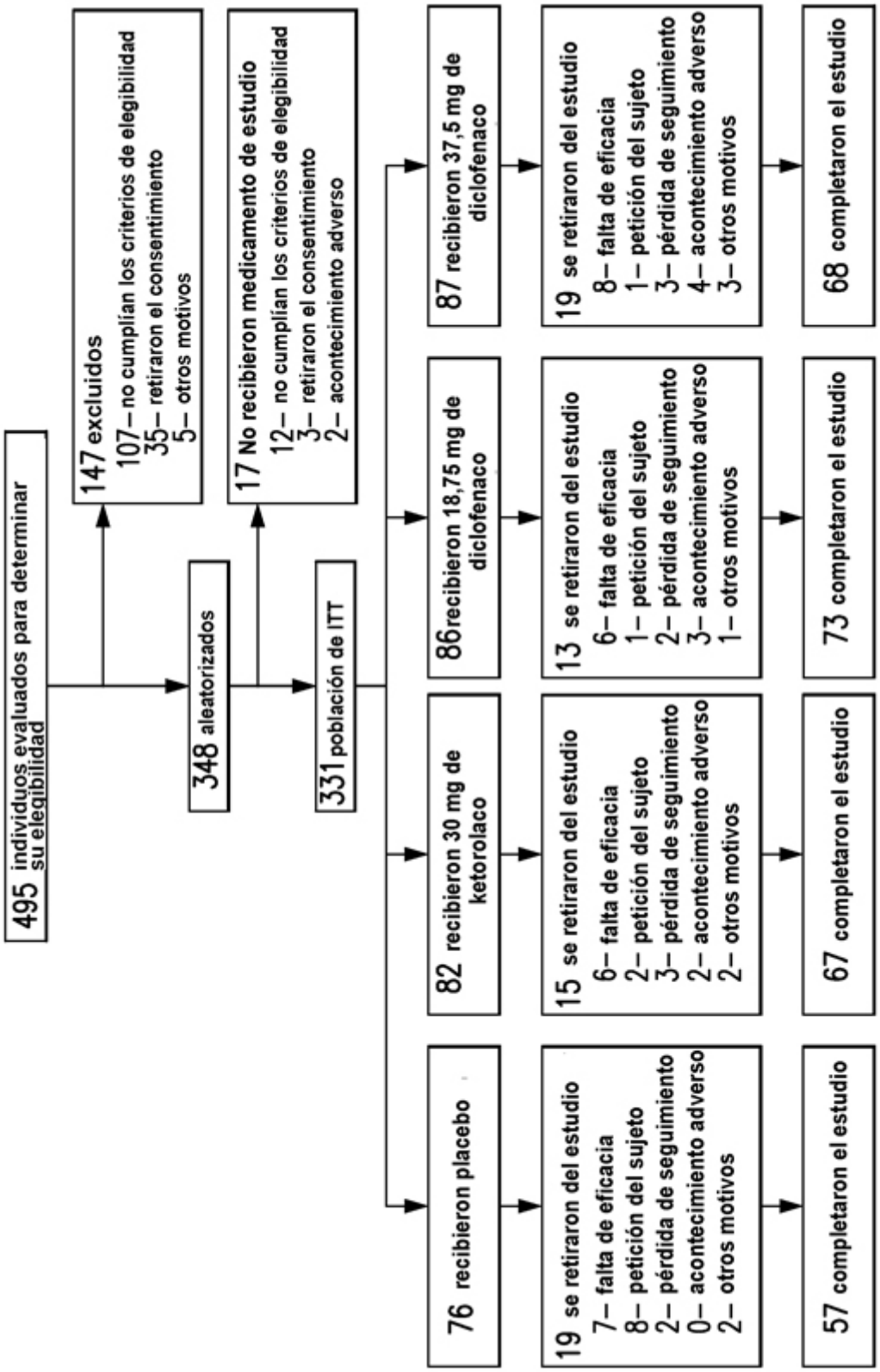

495 individuos evaluados para determinar su elegibilidad
147 excluidos
107– no cumplían los criterios de elegibilidad
35– retiraron el consentimiento
5– otros motivos
348 aleatorizados
17 No recibieron medicamento de estudio
12– no cumplían los criterios de elegibilidad
3– retiraron el consentimiento
2– acontecimiento adverso
331 población de ITT
76 recibieron placebo
82 recibieron 30 mg de ketorolaco
86 recibieron 18,75 mg de diclofenaco
87 recibieron 37,5 mg de diclofenaco
19 se retiraron del estudio
7– falta de eficacia
8– petición del sujeto
2– pérdida de seguimiento
0– acontecimiento adverso
2– otros motivos
15 se retiraron del estudio
6– falta de eficacia
2– petición del sujeto
3– pérdida de seguimiento
2– acontecimiento adverso
2– otros motivos
13 se retiraron del estudio
6– falta de eficacia
1– petición del sujeto
2– pérdida de seguimiento
3– acontecimiento adverso
1– otros motivos
19 se retiraron del estudio
8– falta de eficacia
1– petición del sujeto
3– pérdida de seguimiento
4– acontecimiento adverso
3– otros motivos
57 completaron el estudio
67 completaron el estudio
73 completaron el estudio
68 completaron el estudio

FIG. 7

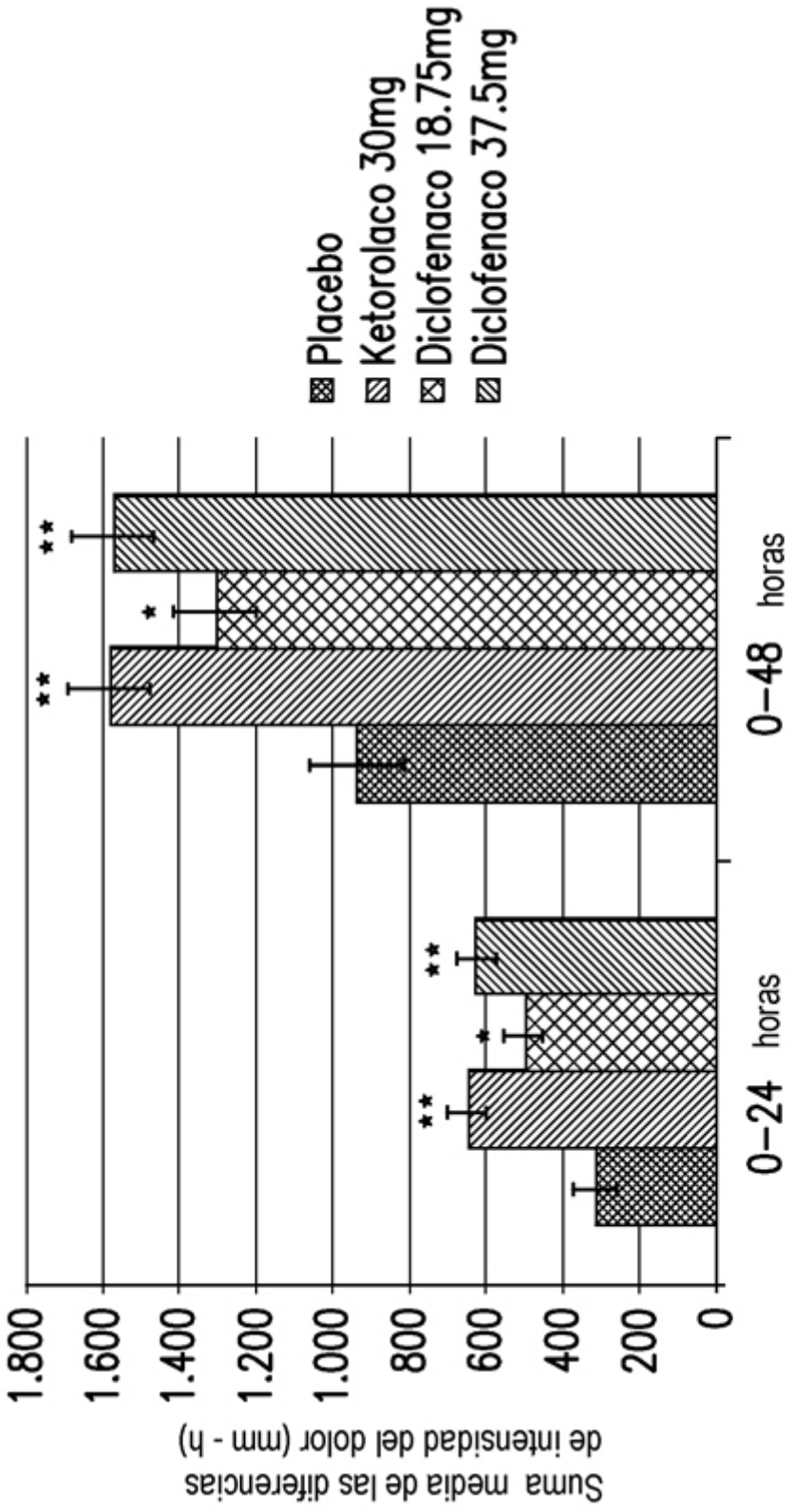

Placebo
Ketorolaco 30mg
Diclofenaco 18.75mg
Diclofenaco 37.5mg
Suma media de las diferencias de intensidad del dolor (mm - h)
1.800
1.600
1.400
1.200
1.000
800
600
400
200
0
0–24 horas
0–48 horas
**
*
**
**
*
**

FIG. 8

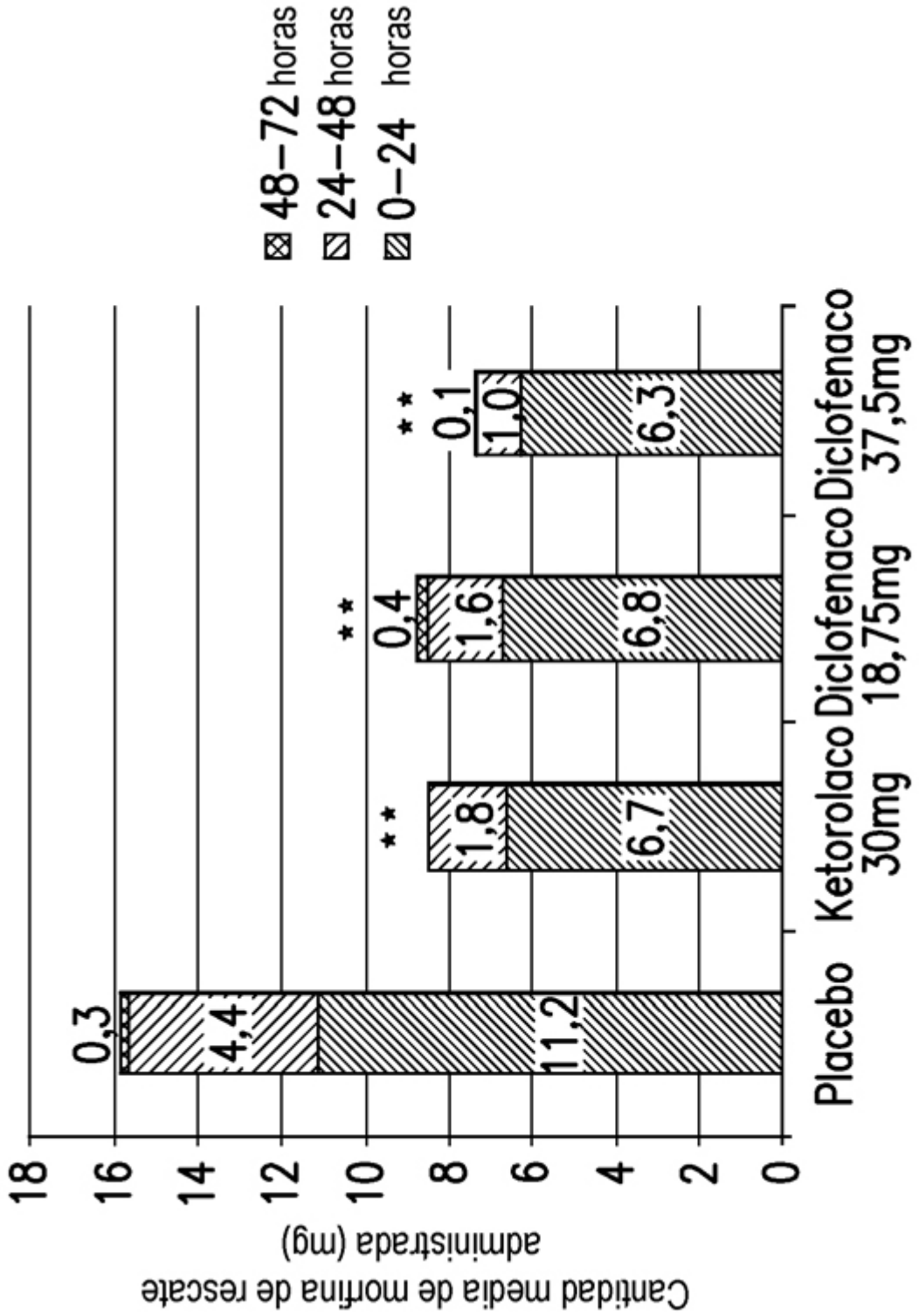

48−72 horas
24−48 horas
0−24 horas
Cantidad media de morfina de rescate administrada (mg)
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0,3
4,4
11,2
**
1,8
6,7
**
0,4
1,6
6,8
**
0,1
1,0
6,3
Placebo
Ketorolaco 30mg
Diclofenaco 18,75mg
Diclofenaco 37,5mg

FIG. 9

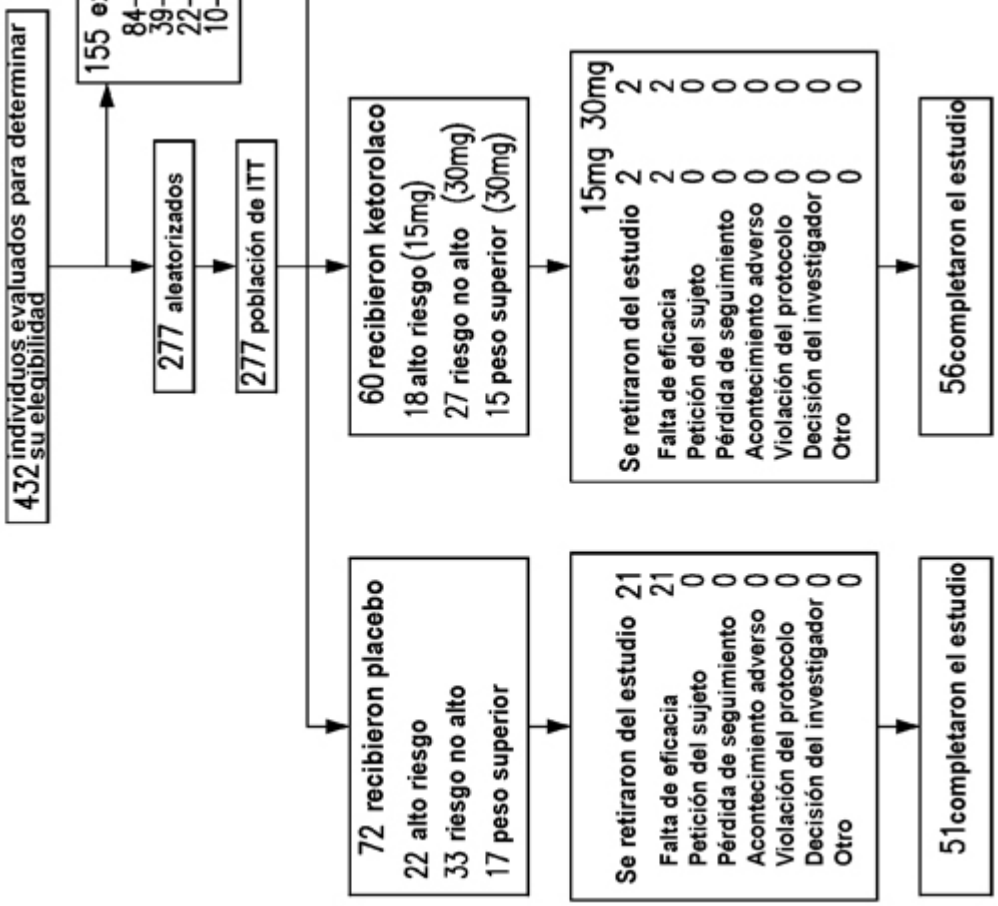

432 individuos evaluados para determinar su elegibilidad
155 excluidos
84– no cumplian los criterios de elegibilidad
39– retiraron el consentimiento
22– hallazgos del historial médico
10– otros motivos
277 aleatorizados
277 población de ITT
72 recibieron placebo
22 alto riesgo
33 riesgo no alto
17 peso superior
60 recibieron ketorolaco
18 alto riesgo (15mg)
27 riesgo no alto (30mg)
15 peso superior (30mg)
145 recibieron diclofenaco
45 alto riesgo (18,75mg)
65 riesgo no alto (37,5mg)
35 peso superior (50mg)
Se retiraron del estudio 21
Falta de eficacia 21
Petición del sujeto 0
Pérdida de seguimiento 0
Acontecimiento adverso 0
Violación del protocolo 0
Decisión del investigador 0
Otro 0
15mg 30mg
Se retiraron del estudio 2 2
Falta de eficacia 2 2
Petición del sujeto 0 0
Pérdida de seguimiento 0 0
Acontecimiento adverso 0 0
Violación del protocolo 0 0
Decisión del investigador 0 0
Otro 0 0
18,75mg 37,5mg 50mg
Se retiraron del estudio 6 5 2
Falta de eficacia 4 2 0
Petición del sujeto 0 0 2
Pérdida de seguimiento 0 0 0
Acontecimiento adverso 1 1 0
Violación del protocolo 0 1 0
Decisión del investigador 0 1 0
Otro 1 0 0
51completaron el estudio
56completaron el estudio
132completaron el estudio

FIG. 10

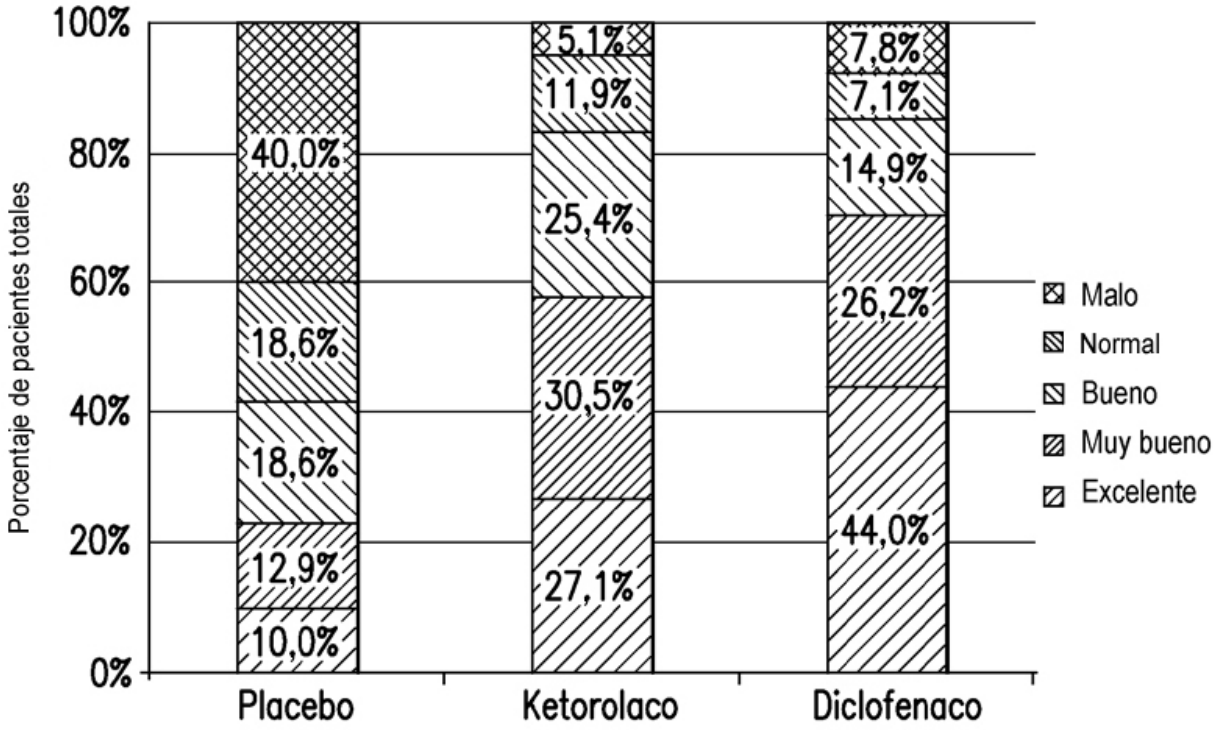

100%
80%
60%
40%
20%
0%
Porcentaje de pacientes totales
40,0%
18,6%
18,6%
12,9%
10,0%
5,1%
11,9%
25,4%
30,5%
27,1%
7,8%
7,1%
14,9%
26,2%
44,0%
Placebo
Ketorolaco
Diclofenaco
Malo
Normal
Bueno
Muy bueno
Excelente

FIG. 11

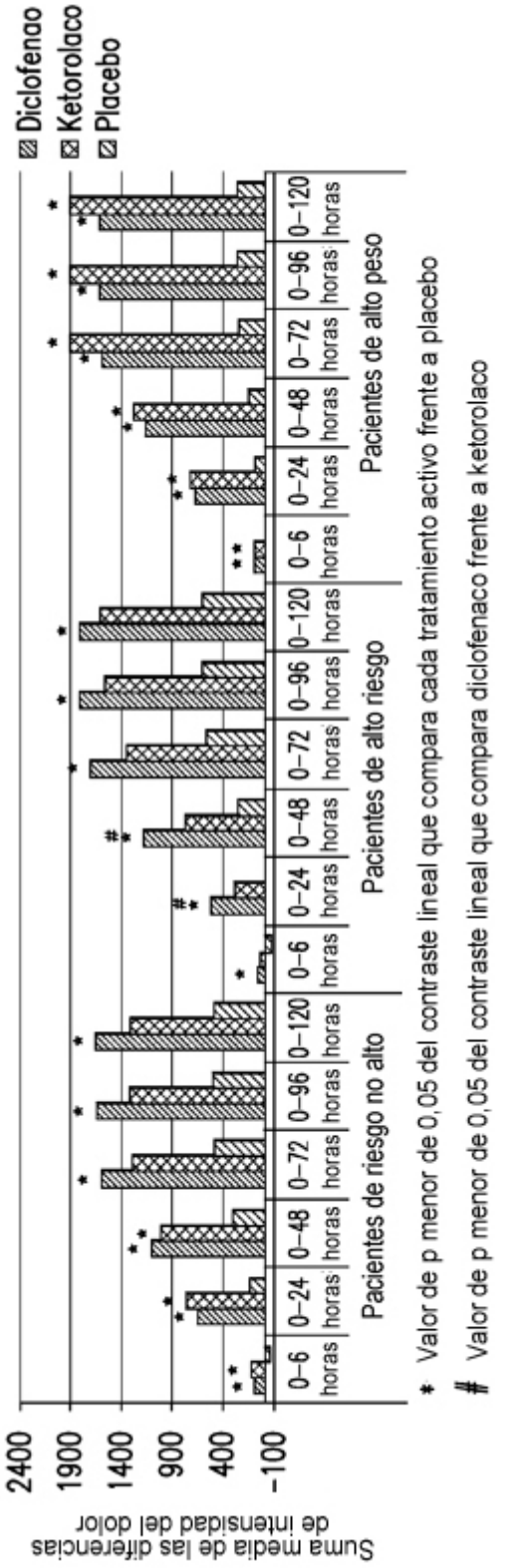

Diclofenaco
Ketorolaco
Placebo
Suma media de las diferencias de intensidad del dolor
2400
1900
1400
900
400
-100
0–6 horas
0–24 horas
0–48 horas
0–72 horas
0–96 horas
0–120 horas
Pacientes de riesgo no alto
Pacientes de alto riesgo
Pacientes de alto peso
* Valor de p menor de 0,05 del contraste lineal que compara cada tratamiento activo frente a placebo
# Valor de p menor de 0,05 del contraste lineal que compara diclofenaco frente a ketorolaco

FIG. 12

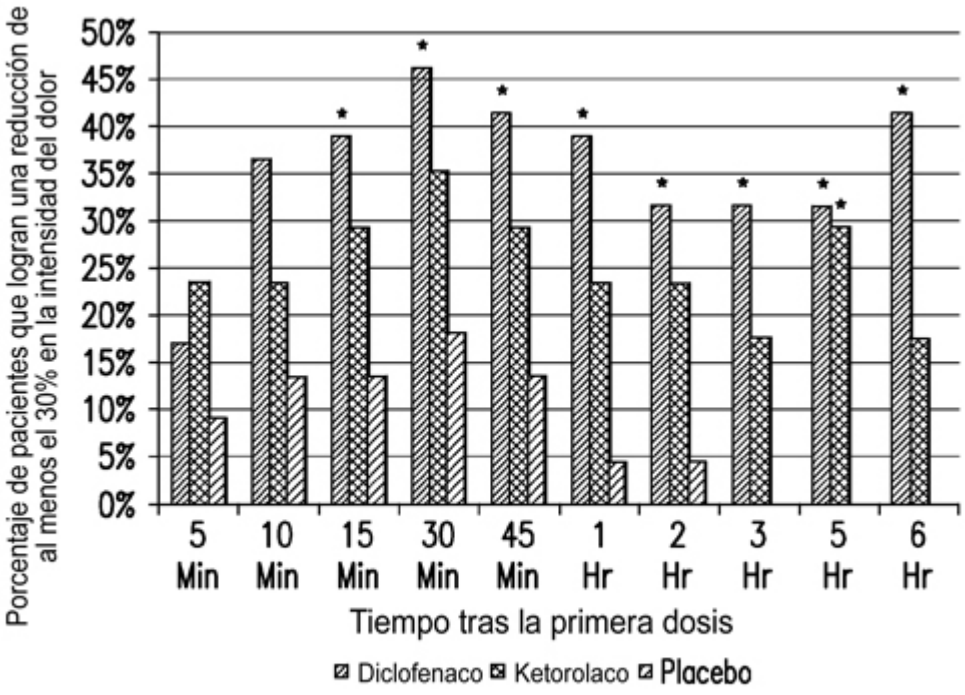


FIG. 13A

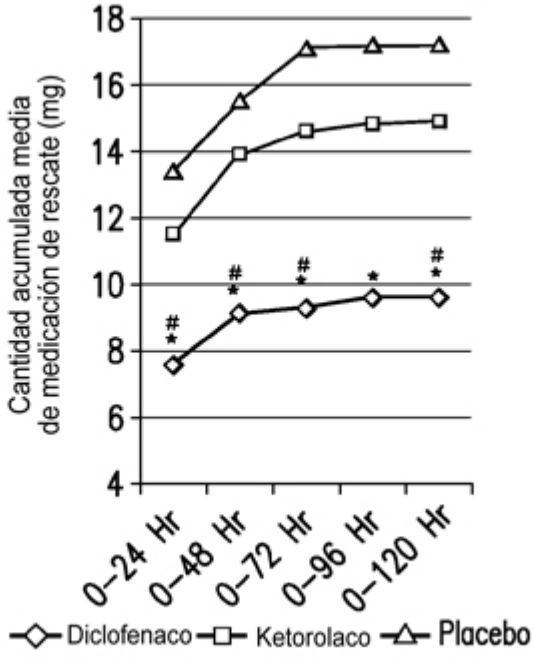


FIG. 13B

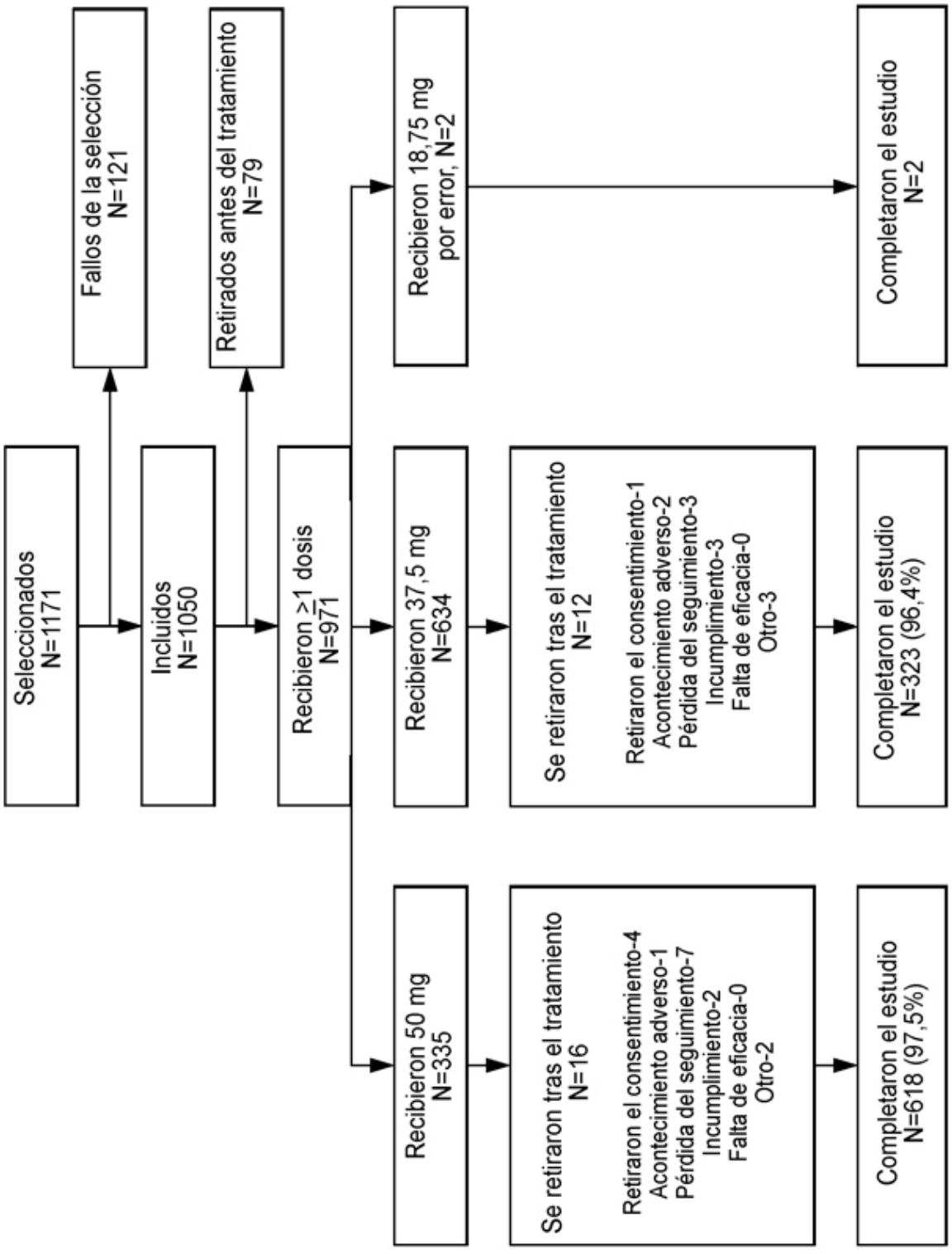

Seleccionados
N=1171
Fallos de la selección
N=121
Incluidos
N=1050
Retirados antes del tratamiento
N=79
Recibieron ≥1 dosis
N=971
Recibieron 18,75 mg
por error, N=2
Completaron el estudio
N=2
Recibieron 37,5 mg
N=634
Se retiraron tras el tratamiento
N=12
Retiraron el consentimiento-1
Acontecimiento adverso-2
Pérdida del seguimiento-3
Incumplimiento-3
Falta de eficacia-0
Otro-3
Completaron el estudio
N=323 (96,4%)
Recibieron 50 mg
N=335
Se retiraron tras el tratamiento
N=16
Retiraron el consentimiento-4
Acontecimiento adverso-1
Pérdida del seguimiento-7
Incumplimiento-2
Falta de eficacia-0
Otro-2
Completaron el estudio
N=618 (97,5%)

FIG. 14

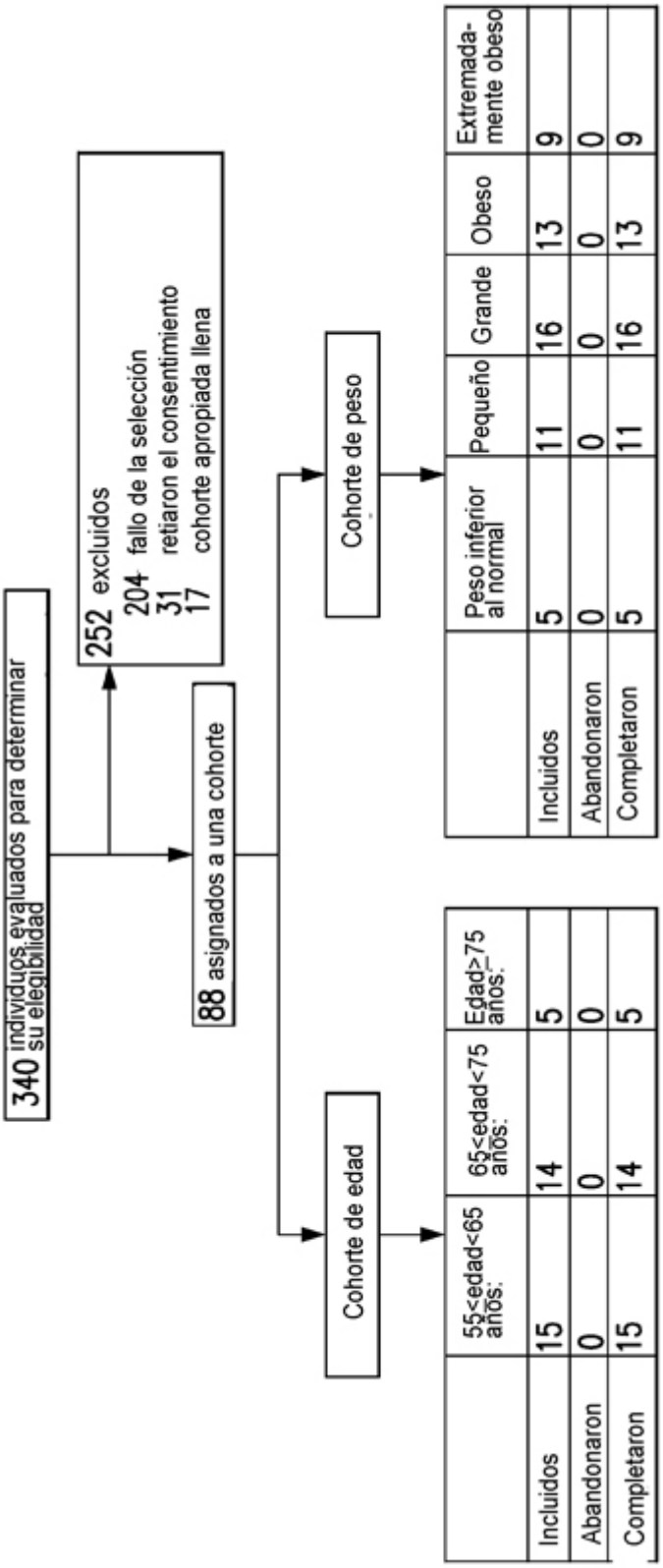

340 individuos evaluados para determinar su elegibilidad
252 excluidos
204 fallo de la selección
31 retiaron el consentimiento
17 cohorte apropiada llena
88 asignados a una cohorte
Cohorte de edad
Cohorte de peso
55<edad<65 años:
65<edad<75 años:
Edad>75 años:
Peso inferior al normal
Pequeño
Grande
Obeso
Extremada-mente obeso
Incluidos 15 14 5
Abandonaron 0 0 0
Completaron 15 14 5
Incluidos 5 11 16 13 9
Abandonaron 0 0 0 0 0
Completaron 5 11 16 13 9

FIG. 15

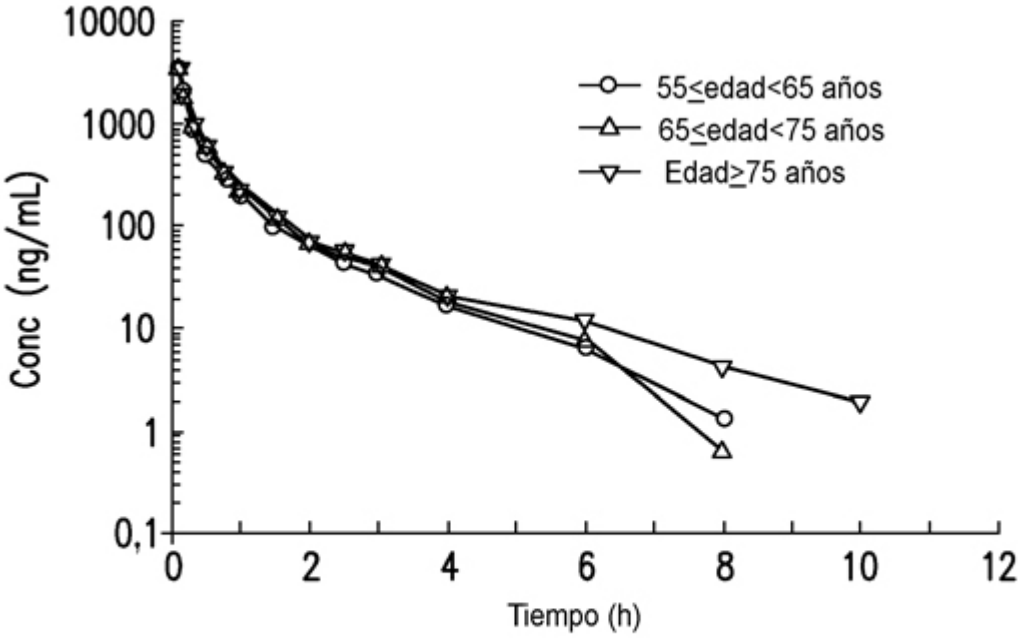


FIG. 16A

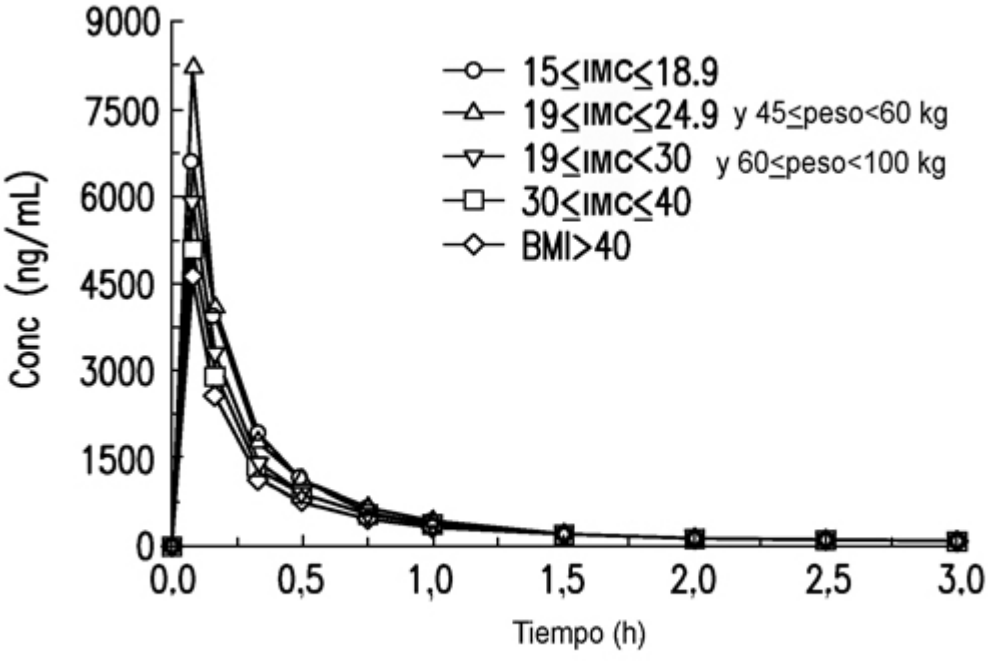


FIG. 16B

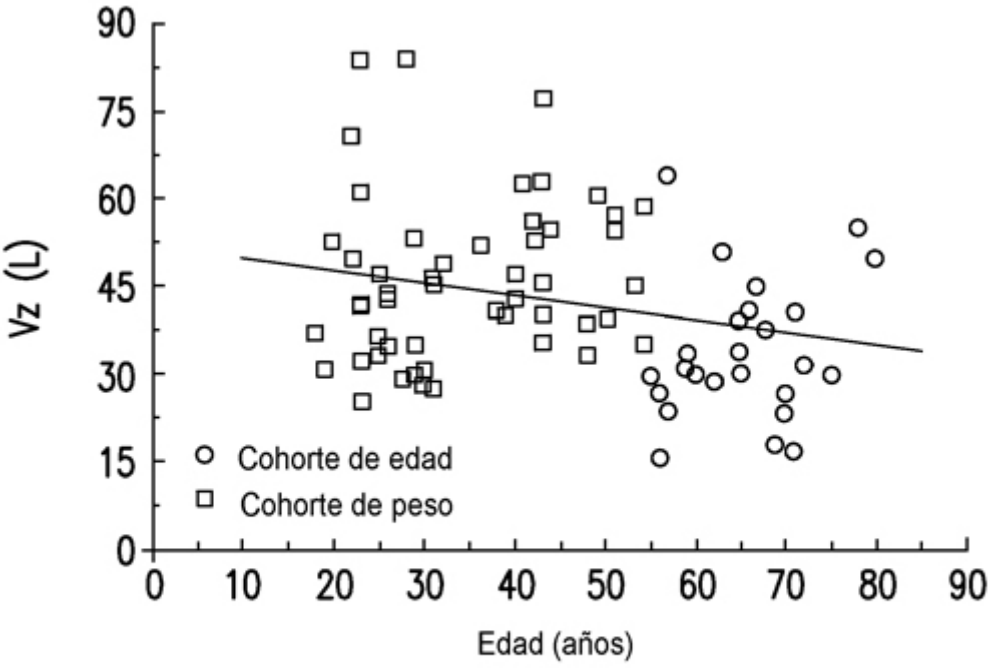


FIG. 17A

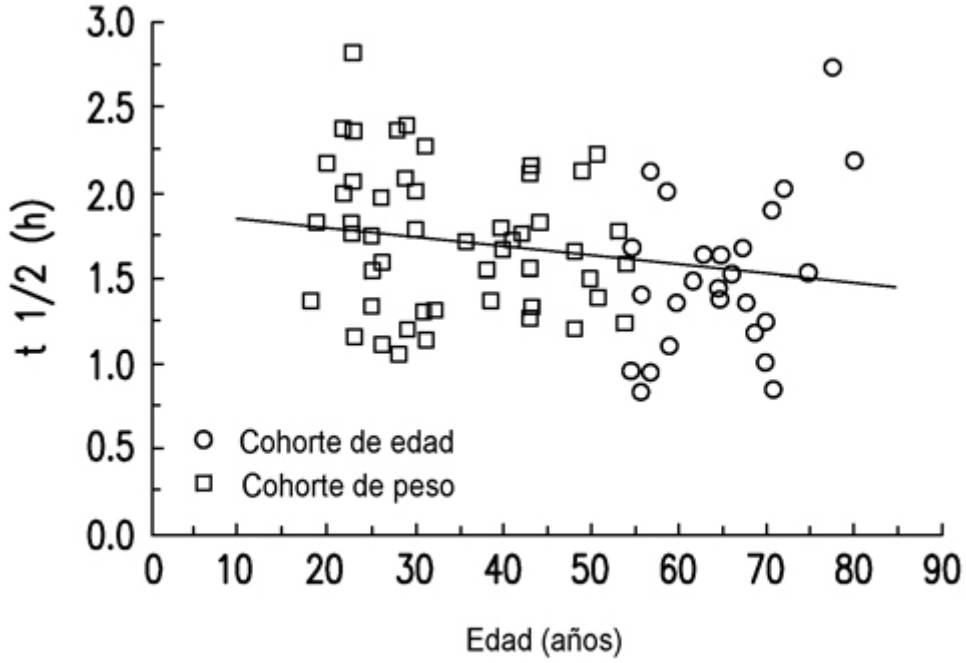


FIG. 17B

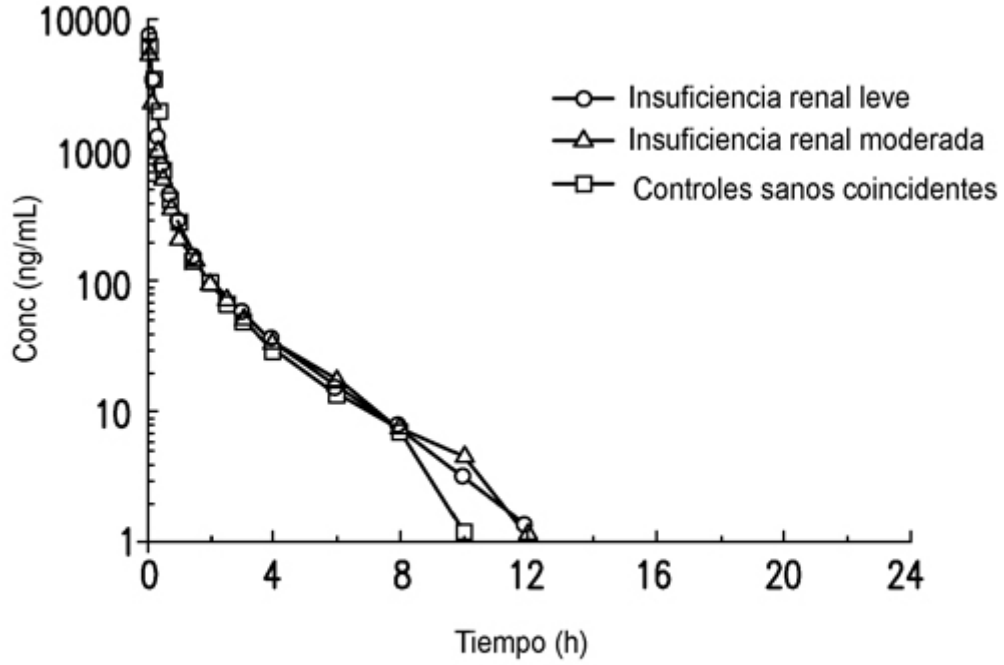


FIG. 18A

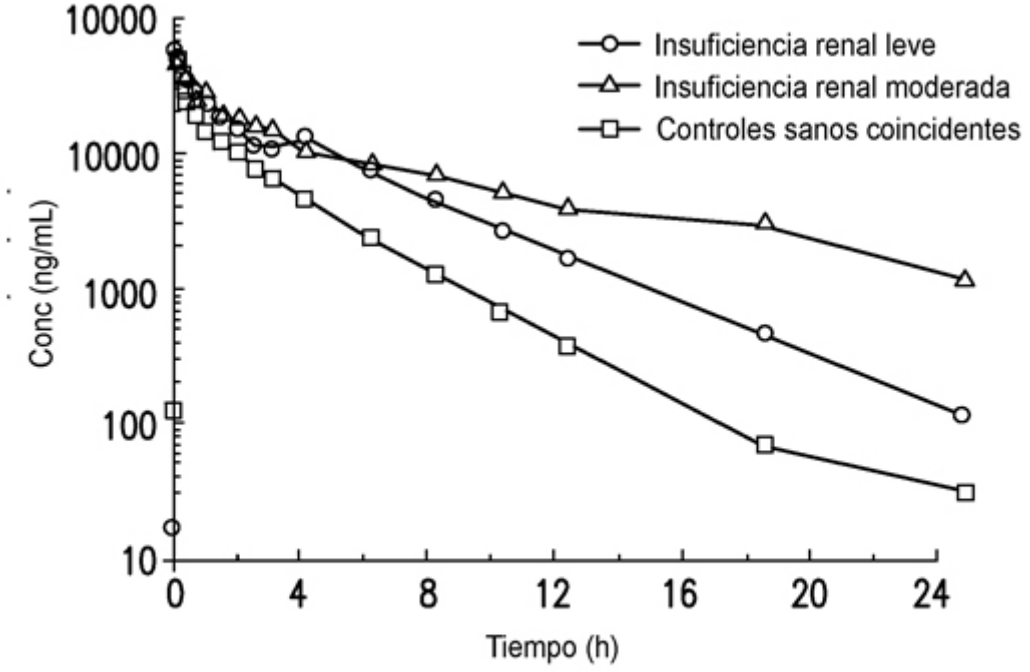


FIG. 18B

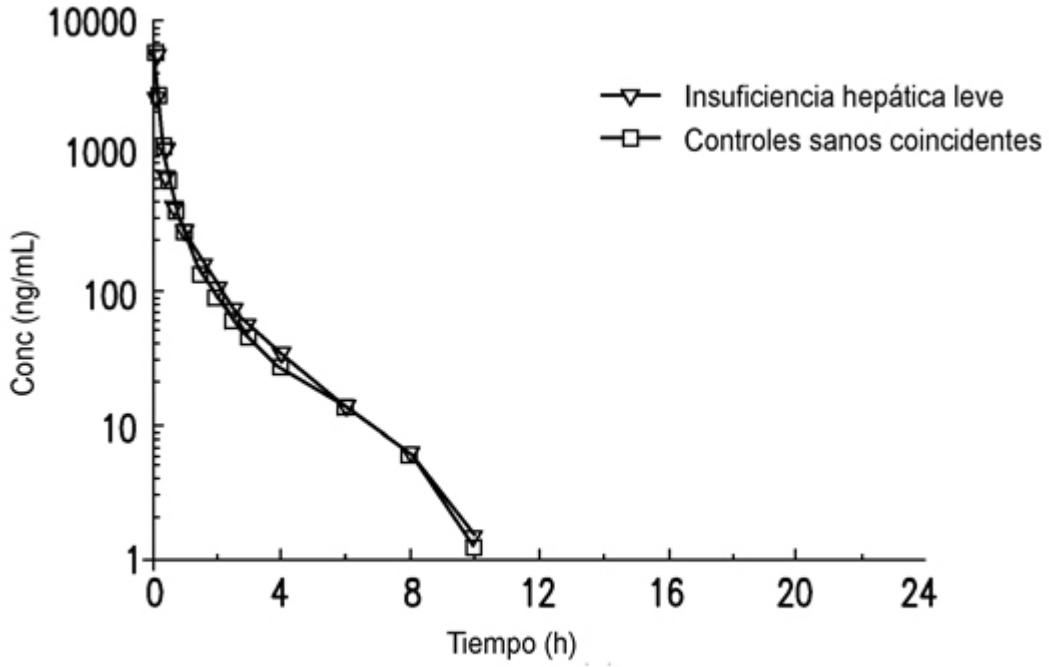


FIG. 19A

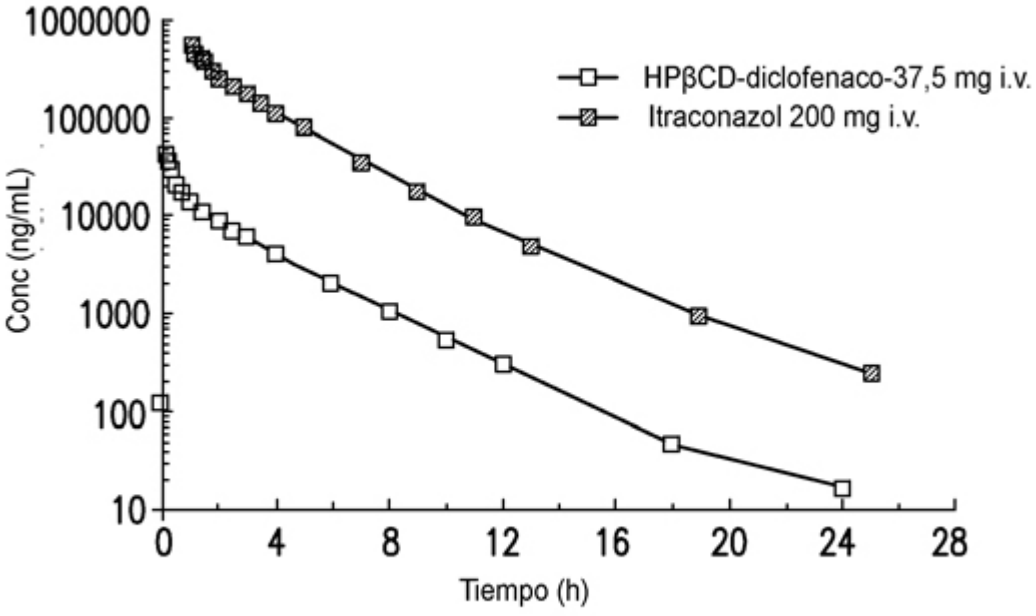


FIG. 19B