



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

MEDICAMENTOS NO CONSIDERADOS EN EL PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Parecoxib 40mg inyectable
Institución:	Hospital María Auxiliadora
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Dolor agudo post-operatorio
Alternativas del PNME:	No consigna
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME
Dosificación diaria:	Promedio 40mg
Vía de administración	Endovenosa
Costo diario S/.	S/. 33.42
Otros Datos de la solicitud:	Duración del tratamiento de 3 a 4 días

Bimestre	Casos estimados	Cantidad solicitada	Cantidad Adquirida
Ene-Feb 2005	No especifica	300	100
Jul-Ago 2005	No especifica	100	100
Set-Oct 2005	20	100	100
Ene-Feb 2006	20	111	111



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

INFORME TECNICO N° 07 - 2007

Parecoxib 40mg inyectable

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Diclofenaco sódico 25 mg/ml x 3 ml iny Morfina clorhidrato 10 mg/ml x 1ml iny Morfina clorhidrato 20 mg/ml x 1ml iny Ibuprofeno 400 mg tab Naproxeno (como base) 500 mg tab
ATC/DCI:	M01AH04 Parecoxib: Antiinflamatorio y antirreumático no Esteroideo - Coxibs
DDD:	40 mg vía parenteral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Dolor agudo post-operatorio

INTRODUCCION

- El dolor post-operatorio como inevitable, es la percepción que tienen los pacientes antes de la operación y algunos estudios revelan que el dolor prevalece y muchas veces recibe un tratamiento deficiente en los enfermos hospitalizados. Un estudio en Estados Unidos consideró que el dolor post-quirúrgico era el mayor motivo de preocupación para el 57% de los pacientes entrevistados antes de la intervención quirúrgica; asimismo, una revisión reciente sobre el tratamiento del dolor post-operatorio encontró que el dolor grave y el alivio deficiente o regular del dolor fue experimentado por al menos uno de cada cinco pacientes hospitalarios¹⁸.
- Un componente esencial en el cuidado del paciente quirúrgico es el efectivo control del dolor post-operatorio con el objetivo de aliviar el dolor con mínimos efectos adversos; por consiguiente, las ventajas del manejo del dolor post-operatorio incluyen consuelo y por tanto satisfacción, movilización temprana, pocas complicaciones pulmonares y cardíacas, un riesgo reducido de trombosis venosa profunda, menos probabilidad de desarrollar dolor neuropático y reducción de los costos en el cuidado¹⁷.
- En el tratamiento de dolor post-operatorio se incluye el uso de anestésicos locales, administración de opioides y uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)^{11,17,22}.
- Los opiodes se pueden administrar por muchas vías: oral, rectal, sublingual, trandermal, subcutánea, intramuscular (IM), intravenosa (IV) o neuroaxial. La vía IM es frecuentemente prescrita, aunque se observa un sistema de distribución no predecible en las concentraciones del medicamento, asimismo la infusión IV resulta en niveles sanguíneos mas constantes, los opiodes orales pueden ser muy efectivos y son usados en el retiro rápido de la terapia parenteral en el paciente¹⁷.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- A pesar de los avances en los últimos años, el pilar principal de la terapia del dolor es aún los opiodes^{15,22}; el dolor posquirúrgico ha sido frecuentemente manejado con analgésicos opiodes como monoterapia, adicionalmente, la posibilidad de un efectivo y seguro analgésico, que puede ser co-administrado para reducir la cantidad de opioide usado, puede significar un avance^{12,15,20,26}, por ello, un método aceptado, en el tratamiento del dolor después de la cirugía, es la farmacoterapia multimodal que combina dos o mas analgésicos con diferentes mecanismos de acción para reducir el requerimiento de opiodes, disminuir los efectos adversos asociados con el medicamento solo y mejorar la eficacia analgésica²⁶.
- A pesar de que los AINEs son usados también en el manejo del dolor post-operatorio, se ha limitado su uso por su significativa toxicidad gastrointestinal y efectos antiplaquetarios^{11,17}; en la actualidad, se plantea el uso de los AINEs en el manejo del dolor post-operatorio como adjunto al uso de opiodes con el propósito de incrementar su analgesia aditiva y aparentemente reducir los efectos adversos inherentes a los analgésicos opiodes como son somnolencia, sedación, constipación, náusea, vómitos e íleo¹⁵.
- Los AINEs son usados para tratar el dolor y la inflamación, son menos potentes que los narcóticos y pueden actuar como agentes ahorradores de opiodes; son usados particularmente en el manejo del dolor asociado con cirugía invasiva mínima¹⁷; adicionalmente, se considera que alrededor del 60% de los pacientes responden a cualquier AINE y del 40% restante que no responden a un tipo de AINE bien pueden responder a otro¹⁸.
- La mayoría de AINEs son inconvenientes para ser administrados cuando la vía oral no está disponible (como durante la anestesia general)¹²; por ello, la administración parenteral de AINEs es una herramienta para reducir el dolor después de la cirugía¹³; sin embargo, las preparaciones parenterales, son particularmente usadas en el periodo post-operatorio inmediato cuando el paciente no tiene disponible la vía oral o cuando presenta intolerancia oral ó en quienes la medicación oral está contraindicada^{12,21}.

FARMACOLOGIA

- Parecoxib, es un derivado de la sulfonamida. Parecoxib es el primer inhibidor altamente selectivo de la COX-2 que está disponible para administración parenteral; es la prodroga del Valdecoxib, el cual es un inhibidor selectivo de la COX-2 (IS.COX-2) con un radio de selectividad, demostrado in vitro, COX-2: COX-1 de 28000:1, aproximadamente^{4,11,12,20,21,22,26}.
- Los AINEs actúan inhibiendo la enzima COX, la cual es responsable de la síntesis de Prostaglandinas (PGs), las cuales son responsables del dolor, fiebre y vasodilatación en respuesta al trauma, estos medicamentos también bloquean los efectos beneficiosos de las PGs; producen disminución de la respuesta inflamatoria al trauma quirúrgico y la reducción concomitante de la nocicepción periférica y percepción del dolor¹⁷. Parecoxib está indicado para administración parenteral solamente, por sí misma es inactiva y no afecta la COX-1 y la COX-2⁴; Parecoxib es una prodroga que se hidroliza in vivo a Valdecoxib, un IS.COX-2, farmacológicamente activo, considerando que la COX-2 es una enzima inducible que se encuentra en el sitio de inflamación, aunque también es producida constitutivamente en el cerebro, riñón y órganos reproductivos^{4,22}.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Luego de la administración IV de Parecoxib, se observa el inicio del efecto en los primeros 20 minutos (de acuerdo al alivio significativo después de la administración de 20 ó 40mg)⁴; las concentraciones plasmáticas máximas de Parecoxib se alcanzan 2 – 3 minutos después de la administración IV y declinan rápidamente debido a su conversión a Valdecoxib. Luego de la administración de una dosis simple de Parecoxib 20mg IV ó IM, la concentración máxima de Valdecoxib en plasma es registrada en alrededor de 30 minutos y 1 hora respectivamente; asimismo, el 98% se encuentra unido a proteínas plasmáticas; el metabolismo de Parecoxib es 100% hepático, ya que Parecoxib es una sustancia inactiva, que es rápida y completamente hidrolizada en el hígado a Valdecoxib (el cual produce todo el efecto farmacológico); la excreción urinaria del Valdecoxib es insignificante (menor del 5% de la dosis de Parecoxib)^{4,5,22,24}.
- El tiempo de vida de eliminación para Parecoxib y Valdecoxib luego de la administración IV fue 0.69 y 7.88 horas, respectivamente^{4,22,24}; la dosis recomendada de Parecoxib es 40mg administrados por vía IV ó IM^{4,7,24} seguidos cada 6 a 12 horas por 20mg o 40mg como sea requerido, no excediendo 80mg/día^{7,24}.
- La Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado indicaciones de uso para el Parecoxib⁴; esta agencia indica que los datos de los ensayos clínicos tienen un inadecuado soporte para asegurar alguno de los tratamientos incluidos como la prevención del dolor o ahorro de opioides, debido a los datos insuficientes o la falta de replicación de los resultados; además, los datos de seguridad de Parecoxib sugieren que este tuvo importantes diferencias clínicas con el placebo, datos que necesitan ser estudiados en más detalle y en una variedad de otros escenarios, para explicar, si los beneficios de la eficacia se sobreponen a los riesgos de seguridad²⁴. Sin embargo, la FDA aprobó el uso de Morfina en el dolor post-operatorio, ya que numerosos estudios han demostrado la efectividad de Morfina en el alivio del dolor moderado a severo secundario a procedimientos quirúrgicos⁴.
- Según el British National Formulary (BNF), el Parecoxib está indicado para el manejo a corto tiempo del dolor post-operatorio agudo, debe ser usado con precaución en pacientes post-operados de cirugía de bypass de la arteria coronaria (CBAC). Además, el Diclofenaco para administración IM ó IV está indicado en dolor post-operatorio; asimismo, indica el uso de Morfina por vía subcutánea ó IM para el tratamiento de dolor post-operatorio y por vía EV para el manejo de dolor agudo, período en el cual los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para evaluar el alivio del dolor e identificar los efectos adversos⁷.
- En el Perú, el principio activo Parecoxib inyectable para administración por vía IV ó IM en la presentación de 40mg cuenta con 01 registro sanitario vigente. Además, existen 43 registros sanitarios vigentes de Diclofenaco 75mg/3ml solución para inyección, 01 registro sanitario vigente de Morfina solución para inyección 20mg/ml y 10mg/ml, respectivamente; en el cual DIGEMID es el titular del registro de la morfina⁸.

EFICACIA

- Una revisión sistemática de estudios aleatorizados, doble ciego, controlados en dolor agudo post-operatorio, en 859 pacientes examinó la evidencia del Valdecoxib oral y Parecoxib inyectable, encontró un NNT para que un paciente experimente al menos el 50% del alivio sobre las 6 horas siguientes a una dosis IV de Parecoxib 20mg y 40mg de 3.0 (2.3 a 4.1) y 2.3 (2.0 a 2.6) respectivamente, el promedio de la remedicación fue 8.7 horas con Parecoxib 40mg IV y 1.8



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

horas con el placebo; de acuerdo a este estudio, Parecoxib es efectivo en el tratamiento de dolor agudo post-operatorio²¹.

- Un metanálisis de 9 ensayos aleatorizados en 1738 pacientes, con comparaciones doble ciego de Parecoxib inyectado IV o IM versus placebo u otros regímenes analgésicos para dolor agudo post-operatorio (como Morfina), encontró que el tratamiento con Parecoxib fue estadísticamente superior comparado con el placebo en la dosis de 20mg (RR 3.44; 95% CI, 1.49-7.96) y 40mg (RR 4.65; 95% CI, 2.04-10.61), resultados que se trasladan a un NNT de 1.7 y 2.5, respectivamente, para producir una respuesta “buena” en la valoración de satisfacción en conjunto. Solo un ensayo, que fue elegible para inclusión, con la comparación de 20 o 40 mg de Parecoxib versus 4mg de Morfina dados como tratamiento analgésico, mostró que Parecoxib tenía un mejor efecto comparado con Morfina, además el uso de Parecoxib fue más frecuentemente asociado con una respuesta buena o excelente en el estudio de evaluación global del estudio de medicación, el RR fue 1.43 (95% CI, 1.01-2.02) para 20mg y 1.62 (95% CI, 1.21-2.16) para 40mg de Parecoxib versus 4mg de Morfina, que sugirió un significativo efecto de Parecoxib con un NNT de 5.3 y 3.7, respectivamente; luego concluye que en el tratamiento perioperatorio, el Parecoxib mejoró significativamente la evaluación global del paciente comparado con el placebo; asimismo, indica que la dosis óptima, el tiempo y la frecuencia de administración de Parecoxib, necesita ser determinada¹².
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 60 pacientes bajo cirugía ginecológica mayor, que recibieron solución salina, Parecoxib 20mg IV y Parecoxib 40mg IV; encontró que comparado con la solución salina, el Parecoxib IV 20 a 40mg cada 12 horas, mostró una disminución significativa del requerimiento de opioide analgésico post-operatorio (Morfina), durante las primeras 6 horas post-operatorias (grupo 1, 51±27mg; grupo 2, 34±20mg; grupo 3, 33±21mg), después de la cirugía; las dosis de Morfina no difieren significativamente entre los dos grupos de Parecoxib; sin embargo, no hubo diferencias significativas en la evaluación global de los pacientes a las 12 y 24 horas entre los que recibieron Parecoxib IV. Este estudio, concluye que el Parecoxib IV (20 o 40mg) fue efectivo en la disminución del requerimiento de opioide, en la analgesia controlada del paciente después de procedimientos quirúrgicos abdominales bajos; sin embargo, fracasó en mejorar el manejo del dolor o reducir los efectos adversos relacionados a los opioides en el período post-operatorio temprano¹⁰.
- En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, dosis múltiple y controlado con placebo, conducido en 113 centros en 14 ciudades, en 1062 pacientes; se observó que el consumo acumulativo de Morfina fue significativamente mayor en el grupo con placebo (66.2 ±92.4mg) que en el grupo tratado con Parecoxib/Valdecoxib (43.2±65.7mg) (P<0.001). Este ensayo demuestra que Parecoxib/Valdecoxib pueden ser usados junto a los opioides, en pacientes quirúrgicos no cardíacos; además, indica que hasta que Parecoxib y Valdecoxib sean estudiados en pacientes con cirugía no cardíaca con enfermedad aterosclerótica conocida, estos medicamentos deben reservarse para pacientes de bajo riesgo de eventos tromboembólicos¹³.
- Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo comparó la efectividad del ahorro de opioide y la seguridad clínica de Parecoxib a las 48 horas en 195 pacientes post-operados después de una cirugía rutinaria de artroplastia total de rodilla; mostró que los pacientes que estuvieron recibiendo Parecoxib 20mg bid y 40mg bid consumieron 15.6% y 27.8% menos Morfina a las 24 horas que los pacientes que recibieron placebo (P<0.05). Ambas dosis de Parecoxib administradas con Morfina, proveen significativamente un mayor alivio del dolor que Morfina sola por 6 horas (P<0.05); asimismo, una evaluación global del estudio de la medicación



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

demonstró un nivel mas grande de satisfacción entre los que estuvieron recibiendo Parecoxib que en aquellos tratados con placebo²⁰.

- Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 264 pacientes, comparó la eficacia de la dosis simple de Parecoxib IV versus Morfina 6mg y 12mg IM en el tratamiento de dolor post-operatorio después de cirugía ginecológica con laparatomía, encontró que Parecoxib 40mg IM demostró aliviar el dolor y disminuir la intensidad del dolor, efecto que fue estadísticamente similar a la Morfina 12mg IM y superior a la Morfina 6mg IM, pues se observa que de acuerdo a la escala TOTPAR4 (alivio total del dolor a las 4 horas) Parecoxib (9.0) no fue significativamente mejor que la Morfina 12mg (8.1); a la escala TOTPAR 8: Parecoxib (17.0) fue significativamente mayor que la Morfina 12mg (13.5); también, los pacientes tratados con Parecoxib demostraron un tiempo de uso mas largo para la medicación de rescate que los pacientes tratados con ambas dosis de Morfina. Este estudio concluye que Parecoxib demostró ser tan efectivo como las dosis clínicamente relevantes de Morfina en pacientes sometidos a cirugía ginecológica con laparotomía²⁶.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, con placebo y activo controlado, con dosis simple y múltiple en 280 pacientes, que recibieron Parecoxib 20mg IV, Parecoxib 40mg IV, ketorolaco 30mg IV, Morfina 4mg IV o placebo, mostró que los pacientes tratados con Parecoxib 40mg experimentaron un tiempo significativamente mas corto de inicio de la analgesia que en pacientes quienes recibieron placebo ($P < 0.05$). Morfina 4mg resultó en mas bajos índices de alivio del dolor comparado con Parecoxib 40mg, aunque la diferencia no fue significativa ($P > 0.05$); el tiempo de medicación de rescate o la primera remedicación para Parecoxib (31%) fue significativamente mejor que Morfina (59%) y el placebo (71%) ($P < 0.05$). Parecoxib 40mg produce alivio del dolor que fue significativamente mejor que el placebo, Morfina y Parecoxib 20mg; además, la proporción de pacientes en quienes el estudio de medicación resultó bueno o excelente fue mas alto en pacientes que habían recibido tratamiento activo versus placebo, con diferencia significativa, solo el 13% de pacientes tratados con Parecoxib 40mg manifestaron pobre o poco efecto, comparado con el tratamiento de Morfina (40%), Parecoxib 20mg (41%) y placebo (58%). Por ello, concluye que Parecoxib provee analgesia efectiva post-operatoria en pacientes después de cirugía ginecológica abdominal y que Parecoxib 40mg fue más efectivo que una dosis baja única de Morfina 4mg IV¹¹.
- Una revisión sistemática de 18 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con 2783 pacientes, encontró los resultados de los efectos de los analgésicos a dosis simple en base del registro del paciente del 50% de alivio del dolor con tratamiento de IS.COX-2 (Parecoxib, Valdecoxib, Rofecoxib, entre otros), también mostró que la eficacia analgésica y tolerabilidad de una dosis simple de los IS.COX-2 fueron mas efectivos que los analgésicos que contienen opioides (codeína/paracetamol, oxicodona/paracetamol) y similares a los AINEs no selectivos en el manejo del dolor post-operatorio. Además, no hubo diferencias significativas en los efectos analgésicos entre Ibuprofeno y Parecoxib, tampoco hubo diferencias significativas entre Parecoxib 20mg y 40mg con cualquier vía de administración (IV ó IM); en cirugía ginecológica, la dosis simple de Parecoxib 40mg IV fue significativamente mas efectiva que el placebo (RR 2.79; 95% IC 1.36-5.72) y Morfina 4mg (RR 1.84; 95% IC 1.05-3.24) basados en el alivio del 50% del dolor sobre las 6 horas; asimismo, concluye que son necesarios mas estudios para examinar la eficacia y tolerabilidad de los IS.COX-2 confrontados contra comparadores activos para valorar sus efectos y determinar su perfil riesgo-beneficio²⁵.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- En un metanálisis de 20 estudios aleatorizados con 1065 pacientes, se observó una reducción significativa en la escala del dolor VAS (-0.91, 95% CI: -1.48 a -0.34) en pacientes que recibieron AINEs (como Diclofenaco, Indometacina, Naproxeno, entre otros); y que los pacientes requieren significativamente menos equivalentes de Morfina en las primeras 24 horas (-7.67mg, 95% CI - 8.97 a -6.38mg); se concluye que en pacientes menores de 70 años de edad bajo cirugía cardiotorácica, el uso conjunto de AINEs con analgésicos narcóticos reducen la escala VAS del dolor en 24 horas y el requerimiento opioide¹⁵.
- Un metanálisis de 10 ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 996 pacientes con dolor post-operatorio agudo de moderado a severo, obtuvo un RR = 4,2 (IC:95%; 2,9 a 6,0) de Naproxeno, para al menos un 50% de alivio del dolor durante más de cuatro a seis horas, con un NNT de 2,6 (IC:95%; 2,2 a 3,2); también, el tiempo promedio ponderado para la remedicación con Naproxeno sódico de 550mg fue de 7,6 horas en comparación con 2,6 horas para el placebo y concluye que el Naproxeno administrado por vía oral es un analgésico efectivo para el tratamiento del dolor post-operatorio agudo en adultos¹⁸.
- Un metanálisis de 34 ensayos con 3591 pacientes, que comparó Ibuprofeno versus placebo, también 06 compararon Diclofenaco con placebo (840 pacientes) y dos compararon directamente el Diclofenaco de 50mg y el Ibuprofeno de 400mg (130 pacientes); observó que en el dolor post-operatorio los NNT para el Ibuprofeno de 200mg fueron 3,3 (IC 95%: 2,8 a 4,0) en comparación con el placebo, para el Ibuprofeno de 400mg: 2,7 (2,5 a 3,0), para el Ibuprofeno de 600mg: 2,4 (1,9 a 3,3), para el Diclofenaco de 50mg: 2,3 (2,0 a 2,7) y para el Diclofenaco de 100mg: 1,8 (1,5 a 2,1); las comparaciones directas de Diclofenaco 50mg con Ibuprofeno 400mg no mostraron diferencias significativas entre ellos; de acuerdo a ello, se concluye que tanto el Ibuprofeno como el Diclofenaco son analgésicos eficaces para el dolor post-operatorio; por lo tanto, la elección entre ellos dependerá de la dosis, la seguridad y el costo¹⁹.
- Parecoxib IV ó IM ofrece una ventaja sobre otros agentes usados en el tratamiento del dolor post-operatorio, por su rápido inicio de acción, carece de una significativa sedación y depresión respiratoria (comparado con los opiodes) y es útil en pacientes que no disponen de la tolerancia a la medicación oral o cuando la vía oral no es accesible⁴. El rol de Parecoxib en la terapia dependería del costo de la terapia por período de tratamiento comparado con otros AINEs y la habilidad de ahorrar opiodes mientras se disminuyen los efectos adversos asociados con los opiodes²². No obstante, no se dispone de estudios clínicos con dosis múltiple y no ha sido investigado en dolor severo no relacionado a cirugía, asimismo, los estudios que soportan la eficacia y seguridad del Parecoxib se han realizado con dosis simples en el tratamiento de dolor. Sin embargo, estas recomendaciones pueden ser tomadas con precaución pues los datos clínicos para Parecoxib no han sido publicados y los análisis estadísticos no fueron frecuentemente reportados, asimismo, muchos estudios fueron realizados en colaboración del laboratorio fabricante; por ello, el lugar de Parecoxib en la terapia puede requerir una evaluación basada en datos publicados de investigadores independientes⁴.

SEGURIDAD

- Los efectos adversos no deseados se han reportado en 1543 pacientes a los que se administró Parecoxib 20 o 40mg como dosis simple o dosis múltiple en 12 estudios controlados con placebo, incluyendo cirugía dental, ginecológica, cirugía ortopédica o CBAC, estos efectos adversos reportados como comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) son: anemia post-operatoria, hipokalemia, agitación,



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

insomnio, hipoaestecia, hipertensión, hipotensión, faringitis, insuficiencia respiratoria, osteitis alveolar, dispepsia, flatulencia, prurito, dolor de espalda, oliguria, edema periférico e incremento de creatinina sérica^{7,24}.

- En la experiencia post-comercialización se ha reportado casos raros de eventos adversos serios en asociación con el uso de Parecoxib como falla renal aguda, falla cardiaca congestiva, eritema multiforme y reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis y angioedema; asimismo, se ha reportado con el uso de Valdecoxib y no pueden descartarse para Parecoxib, eventos como infarto al miocardio (muy raro), dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrolisis epidermal tóxica (NET)²⁴.
- Aparte de su propiedad de aliviar el dolor, los AINEs convencionales se asocian con eventos adversos graves como hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal superior, lesión hepática aguda, lesión renal aguda e insuficiencia cardiaca; aunque tales complicaciones son más probables con el uso crónico, los AINEs en general presentan menos riesgos si se utilizan a corto plazo, como en el tratamiento del dolor post-operatorio¹⁸.
- Los IS.COX-2 no causan frecuentemente los potenciales efectos adversos de la inhibición de la COX-1 a nivel gástrico, sin embargo, su seguridad ha sido recientemente cuestionada, ya que pueden incrementar la incidencia de eventos tromboembólicos cardiovasculares en pacientes no quirúrgicos; en este sentido, dos ensayos aleatorizados de Valdecoxib y su prodroga Parecoxib en pacientes bajo CBAC demostraron que los pacientes que recibieron estos medicamentos tenían un alto índice de eventos tromboembólicos CV post-operatorios y también fueron asociados con una alta incidencia de complicaciones en la curación de la herida^{4,13}.
- Una revisión sistemática realizada en 9 ensayos aleatorizados en 1738 pacientes, observó que los efectos adversos para Parecoxib 20 y 40mg no fueron diferentes que con placebo y Morfina; tuvieron pocos reportes de efectos adversos de Parecoxib comparados con Morfina, pero no hubo diferencia significativa entre los grupos (RR 0.89; 95% CI, 0.73-1.10), como para la somnolencia que tampoco fue estadísticamente significativa (RR 0.45; 95% CI, 0.11-1.82)¹².
- En un metanálisis de 20 estudios aleatorizados con 1065 pacientes bajo cirugía cardiorábrica que recibieron AINEs (como Diclofenaco, Indometacina, Naproxeno, entre otros), no se encontró diferencia significativa con respecto a la mortalidad (OR 0.71, 95% CI 0.09-5.71) y a los efectos adversos comúnmente asociados con el uso de AINEs como disfunción renal (OR 0.95, 95% CI 0.37 a 2.46) ó hemorragia gastrointestinal (OR 0.96, 95% CI 0.13 a 7.09); además, concluye que a pesar de la reducción del consumo acumulativo de Morfina, no fue detectable una disminución en los efectos adversos relacionados a los narcóticos, con una diferencia no significativa en los índices de sedación excesiva (OR 1.96, 95% CI 0.53 a 7.19), ó náuseas y vómitos post-operatorios (OR 1.24, 95% CI 0.79 a 1.95)¹⁵.
- Un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo comparó la efectividad del ahorro de opioide y la seguridad clínica de Parecoxib en 48 horas, en 195 pacientes post-operados después de una cirugía rutinaria de reemplazo total de rodilla (modelo que causa severo dolor), mostró que el Parecoxib administrado en combinación con Morfina fue bien tolerado; los eventos adversos fueron reportados en 68.3%, 66.2% y 70.1% para placebo, Parecoxib 20mg y Parecoxib 40mg respectivamente. Sin embargo, una reducción en los efectos adversos de los opioides (náusea, vómitos, constipación, íleo intestinal, efectos en el SNC) no fue demostrada en el grupo de Parecoxib²⁰.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Un estudio aleatorizado y doble ciego en 1671 pacientes post-operados de CBAC, donde un grupo recibió Parecoxib IV por 3 días, seguido por Valdecoxib oral hasta el día 10, otro grupo con placebo IV seguido por Valdecoxib oral y el último grupo con placebo IV seguido por placebo oral; encontró una alta proporción de pacientes con por lo menos un evento adverso confirmado (7.4% en los grupos Parecoxib/Valdecoxib y placebo/Valdecoxib versus 4.0% en el grupo placebo; RR 1.9; 95 IC, 1.1 a 3.2; P=0.02 por cada comparación con el grupo placebo). En particular, los eventos cardiovasculares (incluyendo infarto al miocardio, paro cardíaco, cerebrovascular y embolismo pulmonar) fueron mas frecuentes en los pacientes tratados con Parecoxib/Valdecoxib que con los pacientes que recibieron placebo (2.0% versus 0.5%, RR 3.7; IC 95, 1.0 a 13.5; P=0.03); la incidencia de eventos CV en el grupo de placebo/Valdecoxib no difiere significativamente de los otros grupos; asimismo, concluye que el uso de Parecoxib y Valdecoxib después de CABG estuvo asociado con un incremento de eventos CV²³.
- Una revisión sistemática de 18 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con 2783 pacientes, encontró en los resultados de tolerabilidad de una dosis simple de los IS.COX-2 (Parecoxib, Valdecoxib, Rofecoxib, entre otros), que no hubo diferencia significativa en la proporción de pacientes, con cirugía ginecológica y ortopédica, que experimentaron efectos adversos cuando fueron tratados con Parecoxib 20mg ó 40mg contra Morfina 4mg²⁵.
- Parecoxib contiene un grupo sulfonil-propanamida el cual es metabolizado a un grupo sulfonamida cuando este es convertido en Valdecoxib, lo que explicaría que los pacientes con alergia a sulfonamidas han desarrollado serias reacciones en piel mientras está recibiendo Valdecoxib; por lo tanto, Parecoxib no debe ser usado en pacientes con alergia a sulfonamidas o cuando se desarrolla una reacción en piel durante la terapia²². Asimismo se debe usar con precaución en pacientes con historia de fenómenos alérgicos leves relacionados a la ingestión de AINEs, condiciones que predisponen a eventos GI (ulcera péptica, colitis ulcerativa, fumar, edad avanzada, abuso de alcohol y stress), con desordenes hemorrágicos y en pacientes con hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares^{4,24}.
- Parecoxib está contraindicado en pacientes con previa hipersensibilidad a Parecoxib o Valdecoxib, ulcera péptica aguda o hemorragia digestiva, en pacientes con historia de broncoespasmo con rinoconjuntivitis o urticaria/angioedema asociados con AINEs⁴. Además, Valdecoxib y Parecoxib están contraindicados en pacientes post-operados de CBAC²⁴.
- En diciembre del 2000, la FDA indicó que la seguridad de Parecoxib no ha sido adecuadamente estudiada, pues la mayoría (aproximadamente las dos terceras partes) de los datos en seguridad y eficacia fueron obtenidos de sujetos expuestos a dosis simples de Parecoxib, información que es insuficiente para determinar las características totales de seguridad y eficacia del medicamento²⁴.
- En Octubre del 2002, la European Medicines Evaluation Agency (EMA) ha recibido información de reportes de serias reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis y angio-edema) y serias reacciones en piel (SSJ, NET, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa) en pacientes tratados con Valdecoxib; alguna de estas reacciones han ocurrido en pacientes con historia de reacciones alérgicas a sulfonamidas. Valdecoxib es el metabolito activo del Parecoxib y por consiguiente es posible que tales reacciones puedan también ocurrir con esta sustancia; por ello, como urgente medida, la información al prescriptor y al paciente fue modificada¹⁴.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- En noviembre del 2002, la FDA junto con el laboratorio que elabora Valdecoxib (Bextra®) informaron a los profesionales de salud acerca de nuevas advertencias e información en el rotulado del producto; de acuerdo a reportes post-comercialización de efectos adversos serios que incluyen riesgos que amenazan la vida relacionados a reacciones alérgicas como SSJ, NET, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y reacciones anafilactoides, además el medicamento está contraindicado en pacientes alérgicos a productos que contienen sulfas; como estas reacciones pueden poner en peligro la vida, las personas que experimentan rash deben discontinuar el medicamento inmediatamente¹⁴.
- En el 2003, la DIGEMID publica una alerta donde indica que Valdecoxib y Parecoxib están asociados con severas reacciones cutáneas y de hipersensibilidad; por lo tanto el inserto de estos medicamentos deberán incluir que está contraindicado en hipersensibilidad a sulfonamidas y que se han reportado reacciones cutáneas severas como SSJ y NET con Valdecoxib, reacciones que no pueden excluirse para Parecoxib¹⁶.
- En el 2004, la EMEA publica una nueva información de seguridad sobre Parecoxib y Valdecoxib, pues se demostró un alto índice de serios eventos CV tromboembólicos (infarto al miocardio, accidente cerebrovascular) en el tratamiento de Parecoxib/Valdecoxib comparado con el grupo de pacientes que estuvieron recibiendo placebo. Además, ha recibido nuevos reportes de serias reacciones en piel, algunas con resultados fatales, también se ha reportado casos de eritema multiforme en asociación con el uso de Parecoxib; aunque el reporte de estas reacciones parecen ser mayores para Valdecoxib comparados con otros IS.COX-2. El inicio de este evento ocurre en la mayoría de casos dentro de las primeras dos semanas de tratamiento, además los pacientes sin historia de alergia a sulfonamidas también pueden tener riesgo de serias reacciones en piel²⁴.
- En febrero del 2005, DIGEMID indica que el fabricante de Valdecoxib y Parecoxib deberá incluir en la información, que estos medicamentos están contraindicados en pacientes en la fase pre y post operatoria y también contraindicados en el tratamiento del dolor en CBAC; así como, que se debe tener precaución en enfermedad cardíaca y con reacciones serias en piel¹⁶.
- En abril del 2005, la FDA aceptó la solicitud de Pfizer de retiro voluntario de Bextra (Valdecoxib) del mercado norteamericano, al mismo tiempo la agencia concluyó que el perfil de los riesgos versus los beneficios era desfavorable; esta conclusión estuvo basada en el riesgo potencial incrementado para serios eventos adversos CV, el riesgo incrementado de serias reacciones en piel comparado con otros AINEs y el hecho de que el medicamento no ha mostrado ofrecer alguna ventaja sobre los otros AINEs disponibles²⁸.

COSTO

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Parecoxib IV en pacientes con dolor agudo post-operatorio, se considera el costo tratamiento/día y Costo tratamiento/completo (promedio: 02 días); esta información se resume en la siguiente tabla donde se indica la dosis promedio en pacientes adultos, así como el costo con otros tratamientos IV incluidos en el PNME, asimismo, se considera la diferencia de costos entre estos tratamientos:



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

Medicamento	Dosis Diaria (mg)	Nº de iny	Costo/unidad (S/.)	Costo Tto/día (S/.)	Costo Tto/completo S/.	Δ costo: Parecoxib – Otro tto
Parecoxib 40mg iny	40 ⁴	1	26,00 ⁹	26,00	52,00	
Diclofenaco sódico 75mg iny	150 ⁷	2	0,3 ²⁷	0,6	1,20	51,40
Morfina clorhidrato 10 mg iny	10 ⁴	1	3,26 ⁹	3,26	6,52	48,74
Morfina clorhidrato 20 mg iny	15 ⁴	0,75	3,43 ⁹	2,57	5,15	49,43

- Se ha estimado el número de pacientes/año candidatos al tratamiento en la institución solicitante como 666 pacientes, de acuerdo a ello se ha efectuado el costo estimado anual en el que se observa que el coste del tratamiento anual con Parecoxib sería de S/. 34632, para Diclofenaco sería de S/.799,2; lo que haría una diferencia en el costo anual entre ambos tratamientos de S/. 33832,8.

III. CONCLUSIONES

- Un componente esencial en el cuidado del paciente quirúrgico es el efectivo control del dolor post-operatorio, tratamiento que produce menos complicaciones, una movilización temprana y consuelo del paciente, con reducción de los costos en la atención; en este sentido, los medicamentos empleados en el tratamiento de dolor post-operatorio inmediato, en pacientes en los que no tienen disponibles la vía oral, son principalmente los opiodes como la Morfina, y actualmente se plantea el uso de medicamentos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (AINEs) con el objetivo de reducir el requerimiento de opiodes y disminuir los efectos adversos asociados con la terapia.
- El Parecoxib solamente está indicado para administración parenteral. Parecoxib por sí mismo es inactivo, es una prodroga del Valdecoxib, el cual produce todo el efecto farmacológico al inhibir selectivamente a la COX-2. El uso de Parecoxib ha demostrado una disminución en el requerimiento de Morfina, pero no ha demostrado una disminución en los efectos adversos de la Morfina.
- La efectividad de Parecoxib en el tratamiento del dolor post-operatorio agudo es similar que Morfina a dosis clínicas relevantes, sin embargo faltan estudios comparativos de alta calidad metodológica que indiquen su perfil de efectividad en relación a Diclofenaco. Adicionalmente, los AINEs como Diclofenaco, Ibuprofeno y Naproxeno muestran eficacia comparable al aliviar dolor post-operatorio; por ello la elección dependerá de la dosis, seguridad y costo de estos medicamentos.
- Parecoxib presenta menos incidencia de efectos adversos gastrointestinales que los AINEs no selectivos; sin embargo, dicha seguridad es cuestionada porque existe un riesgo potencial incrementado de serios eventos adversos cardiovasculares y serias reacciones alérgicas (eritema multiforme) que ponen en peligro la vida del paciente. Además, el Valdecoxib fue retirado del mercado por presentar un perfil riesgo/beneficio desfavorable, ya que se reportaron eventos de Síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidermal tóxica y eritema multiforme que incluso resultaron fatales; considerando que el Valdecoxib es el metabolito activo del Parecoxib es posible que tales reacciones también puedan ocurrir con esta sustancia.
- El Parecoxib inyectable, para administración intravenosa, no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente; actualmente tiene un registro sanitario en vigencia.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- La FDA no ha aprobado el uso de Parecoxib y en el 2005 aceptó el retiro voluntario de Valdecoxib del mercado farmacéutico. Asimismo, la EMEA y DIGEMID han señalado que el Parecoxib está contraindicado en cirugía de bypass de la arteria coronaria.
- En el tratamiento de dolor agudo post-operatorio se observa que el costo anual del uso de Parecoxib por vía intravenosa, sería notablemente superior al coste anual del tratamiento con Morfina ó Diclofenaco.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Parecoxib 40mg inyectable, realizada por el Hospital María Auxiliadora, **no se encuentra justificada** para el tratamiento de dolor post-operatorio, pues la información de Parecoxib es insuficiente para determinar las características completas de seguridad y eficacia.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2007. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. Drugdex Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Parecoxib. Ibuprofen. Naproxen en <http://www.thomsonhc.com> Accesado Febrero 2007.
5. USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex® Healthcare Series. Parecoxib en <http://www.thomsonhc.com>. Accesado Febrero 2007.
6. Food and Drug Administration. Parecoxib en http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_28_CC-FDA-Tab-Q.pdf. Accesado en Febrero 2007.
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado en Febrero de 2007.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Febrero 2007.
9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DAUM. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Al 31 de Julio del 2006.
10. Tang J., et al. Effect of Parecoxib, A Novel Intravenous Cyclooxygenase Type-2 Inhibitor, on the Postoperative Opioid Requirement and Quality of Pain Control. *Anesthesiology* 2002;96:1305-1309.
11. Bikhazi G., et al. A clinical trial demonstrates the analgesic activity of intravenous Parecoxib sodium compared with ketorolac or morphine after gynaecologic surgery with laparotomy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 191:1183-1191.
12. Kranke P., et al. Patients' Global Evaluation of Analgesia and Safety of Injected Parecoxib for Postoperative Pain: A Quantitative Systematic Review. *Anesthesia Analgesia* 2004;99:797-806.
13. Nussmeier N., et al. Safety and Efficacy of the Cyclooxygenase-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2006;104:518-526.
14. World Health Organization. *Drug Information* 2002;16(3):228.
15. Bainbridge D., et al. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery. *Canadian Journal of Anesthesia* 2006; 53 (1): 46–59.
16. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID – DAUM. Alertas. Accesado Febrero del 2007 en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/alertas/index.htm>
17. Ramsay M. Acute postoperative pain management. *Baylor University Medical Center Proceedings* 2000;13(3):244–247.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

18. Mason L, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Dosis única oral de Naproxeno y Naproxeno sódico para el dolor post-operatorio agudo. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación: 25 de agosto de 2004.
19. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ, Edwards JE. Dosis oral única de Ibuprofeno y diclofenac para el dolor post-operatorio. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 03 de setiembre de 1998.
20. Hubbard R. y et al. Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2003;90 (2): 166-172.
21. Barden J., et al. Oral Valdecoxib and injected Parecoxib for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology* 2003; 3:1-8.
22. Amabile C., Spencer A. Parecoxib for Parenteral Analgesia in Postsurgical Patients. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004;38:882-886.
23. Nussmeier N., et al. Complications of the COX-2 Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib after Cardiac Surgery. *The New England Journal of Medicine* 2005;352:1081-91.
24. European Medicines Agency (EMA). Emea Public Statement On Valdecoxib (Bextra/Valdyn) and Parecoxib Sodium (Dynastat/Rayzon) Cardiovascular Risks In Coronary Artery Bypass Graft (CABG), Surgery And Serious Adverse Skin Reactions. London, 15 December 2004.
25. Chen L., et al. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in post-operative pain control. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2004;29:215-229.
26. Philip Malan T., et al. The Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitor Parecoxib Sodium Is as Effective as 12 mg of Morphine Administered Intramuscularly for Treating Pain After Gynecologic Laparotomy Surgery. *Anaesthesia Analgesia* 2005;100:454-460.
27. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de Adquisición SISMED-DAUM. Hospital Casimiro Ulloa. Al 31 de Julio del 2006.
28. Food and Drug Administration. Alert for Healthcare Professionals Valdecoxib. En <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ValdecoxibHCP.pdf>.

Lima, 15 de Febrero de 2007.

SVL/RRT/rrt