



INFORME TÉCNICO Nº 006 - 2011

I. ANTECEDENTES

1.1 DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Diclofenaco 15mg/ml Gotas.
Institución:	Instituto Nacional de Salud del Niño.
Condición (es) clínica(s) asociada(s):	Lumbalgia.
Alternativas del PNME:	Paracetamol 100 mg/ml gotas - Paracetamol 120 mg/5ml.
Motivo de la solicitud:	Reacción adversa e inexistencia de otra alternativa; Enfermedad o situación clínica no cubierta y contraindicaciones a todas las alternativas de que se disponen en el PNUME.
Dosificación diaria / Vía de administración	Oral.
Costo de tratamiento	-----
Uso	Hospitalario.
Duración del tratamiento	4 días
Población objetivo	Niños.

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

El dolor fue definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor como "Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular actual o potencial".¹

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Ketoprofeno 100mg/5ml inyectable. Informe Técnico N°12-2009.



El dolor agudo se puede definir como el dolor que desaparece a medida que la curación se lleva a cabo, es decir, es de duración limitada y tiene un final predecible, el cual puede ser tratado con distintos medicamentos administrados por distintas vías y procedimientos.²

La lumbalgia inespecífica se define como el dolor localizado entre el límite inferior de las costillas y el límite inferior de las nalgas cuya intensidad varía en función de la postura y la actividad física, suele acompañarse de limitación dolorosa de movimiento y puede asociarse a dolor referido o irradiado. El diagnóstico de lumbalgia inespecífica implica que el dolor no se debe a fracturas, traumatismos ni enfermedades sistémicas (como espondilitis, o afecciones infecciosas, vasculares, metabólicas, endocrinas o neoplásicas).

El fármaco de primera línea recomendado para el tratamiento de la lumbalgia es el paracetamol.^{3,4,5}

Los AINE, incluido el Diclofenaco, representan opciones económicas, relativamente seguras y suelen recomendarse para el alivio del dolor agudo en niños (AAP 2001; Lloyd-Thomas 1999; Zacharias 1998). Estas recomendaciones deben sustentarse con pruebas sólidas sobre la seguridad y la eficacia.

El Diclofenaco sufre un extenso metabolismo de primer paso (Todd 1988), principalmente a través de la hidroxilación en la posición 4 por el citocromo P450 (CYP) 2C9 aunque también ocurre hidroxilación en la posición 5 en CYP3A4, CYP2C19, CYP2C8 y CYP2C18 (Kirchheiner 2003), posee una alta fijación a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina, y se excreta tanto con la bilis como con la orina en conjugados de glucurónido y sulfato. Los niños en las diferentes etapas de su desarrollo poseen diferentes capacidades de metabolizar, conjugar y eliminar fármacos, esto significa que no se puede extrapolar los datos de los adultos para determinar si el Diclofenaco es seguro y efectivo en niños.⁶

El uso oral de Diclofenaco aprobado en adultos por la FDA es para el tratamiento agudo y crónico de la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, la osteoartritis, dismenorrea primaria, artritis reumatoide juvenil y la gota.⁷

La presentación de Diclofenaco 15mg/ml Gotas, no está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)⁸, ni por otras Agencias Regulatorias de países de Alta Vigilancia Sanitaria.^{9,10}

El Formulario Nacional Británico (BNF) indica que el Diclofenaco sódico no tiene licencia para su uso en niños menores de 1 año; en sus forma farmacéutica de supositorios no está autorizado para el uso en niños menores de 6 años, excepto para su uso en niños mayores de 1 año para la artritis idiopática juvenil, el Diclofenaco potásico en tabletas no tienen

² Royal College of Nursing. The Recognition and Assessment of Acute Pain in Children. Londres 2009.

³ Programa Europeo COST B13. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Lumbalgia. Versión Española 2005.

⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. Early Management of Persistent non-specific Low Back Pain. Clinical Guideline 88. Developed by the National Collaborating Centre for Primary Care. Mayo 2009.

⁵ Physicians and the American Pain Society. Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med 2007 Oct. 2;147(7):478-91

⁶ Joseph F Standing, Imogen Savage, Deborah Pritchard, Marina Waddington. Diclofenac para el dolor agudo en niños (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

⁷ UpToDate 19.1. Diclofenac. Fecha de acceso junio 20011. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/diclofenac>.

⁸ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Diclofenac. Fecha de acceso junio 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁹ European Medicines Agency. Diclofenac. Fecha de acceso junio 2011. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/ema/index>

¹⁰ Mediciene Guides eMC. Diclofenac. Fecha de acceso junio 2011. Disponible en: <http://www.medicines.org.uk/EMC>



licencia para su uso en niños menores de 14 años, los inyectables no tienen licencia para su uso en niños.¹¹

El Diclofenaco se encuentra considerada en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales en la concentración de 25mg/ml Inyectable, pero no en la concentración de 15mg/ml Gotas.¹²

En el Perú, a junio del 2011, Diclofenaco resinato de 15mg/ml gotas cuenta con dos Registros Sanitarios vigentes (Diclo-K y Artren); el Registro Sanitario de Diclofenaco potásico 15 mg/ml gotas (Dolo Liviolex Pediátrico) se encuentra vencido.¹³

2.1 EFICACIA

La información disponible sobre el uso de Diclofenaco en gotas es limitada.

La Guía de Práctica Clínica para el manejo de la lumbalgia Inespecífica del Grupo Balear de Trabajo del Programa Europeo COST B13, para el tratamiento en adultos recomienda:^{14,5}

1. Dar información positiva y tranquilizadora al paciente: la lumbalgia inespecífica no se debe a ninguna enfermedad grave subyacente ni a una alteración estructural irreversible que conlleve su persistencia o reaparición. Si no hay signos que indiquen que su resultado va a modificar el tratamiento ("señales de alerta"), las pruebas radiológicas suponen un riesgo inútil y es mejor no realizarlas. A los pacientes con dolor de menos de dos semanas de duración hay que informarles de que la lumbalgia aguda tiene buen pronóstico y en la mayoría de los casos desaparece en unos días o, como máximo, semanas.
2. Recomendar al paciente que evite el reposo en cama y aconsejarle que mantenga el mayor grado de actividad física que le permita el dolor (incluyendo el trabajo, si es posible).
3. Si la intensidad del dolor lo requiere, prescribir fármacos de primera línea. Según su intensidad y resistencia a los fármacos previos, el orden recomendado es:
 - Paracetamol; entre 650 y 1000 mgs cada 6 horas.
 - Antiinflamatorios no esteroideos pautados (no "a demanda"), mantenidos durante menos de 3 meses.
 - Antiinflamatorios (pautados) más una tanda de miorrelajantes mantenidos durante menos de 1 semana.
4. Si se detectan signos de mal pronóstico funcional, aplicar programas educativos breves.

¹¹ British National Formulary, Diclofenac. Fecha de acceso junio 2011. Disponible en: http://bnfc.org/bnfc/bnfc/2010/82505.htm#_82505

¹² Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. Perú 2010/Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Lima 2010. 23 p.

¹³ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Fecha de acceso junio 2011.

¹⁴ Grupo Balear de Trabajo Programa Europeo COST B13. Resumen de las Recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica para la Lumbalgia Inespecífica. Illes Balears 2006.



La mencionada guía no recomienda: Corticoides, gabapentina y similares, AINEs tópicos, antidepresivos que actúen por inhibición selectiva de la receptación de serotonina, fármacos anti-TNF (factor de necrosis tumoral).

NICE clinical guideline 88, Low back pain. 2009.^{4,15} Recomienda: el uso de paracetamol regular como la primera opción de la medicación.

Joseph FS et al. 2009.⁶ Encontró en una revisión sistemática, en el cual, uno de los objetivos fue evaluar la eficacia de Diclofenaco para el dolor agudo en niños, lo siguiente:

- Para evaluar la eficacia, no se pudieron combinar estudios que usaran puntuaciones de dolor debido a la gran diversidad de métodos empleados, la única medida de dolor que pudo usarse para comparar los estudios era la decisión, de un evaluador cegado, de administrar analgesia de rescate.
- Cuando se comparó el Diclofenaco (0,5 mg/kg o dosis fija de 12,5 mg) con el paracetamol (15 mg/kg o dosis fija de 125 mg), la mitad de los niños tratados con Diclofenaco requirieron analgesia de rescate. Los números de este análisis fueron pequeños y la comparación no fue estadísticamente significativa.

2.2 SEGURIDAD

Micromedex y UpToDate indican que la seguridad y eficacia de Diclofenaco en niños no ha sido establecida.^{16,17}

Joseph FS et al. 2009.⁶ Encontró en una revisión sistemática, en el cual, uno de los objetivos fue evaluar la seguridad de Diclofenaco para el consumo a corto plazo en niños, lo siguiente:

- Hubo 26 eventos adversos graves sobre un total de 3611 niños, la persona que decidió si los eventos adversos fueron causados por Diclofenaco fue el propio revisor. La mayoría de los eventos adversos eran las habituales complicaciones postoperatorias y los autores opinaron que ninguno de los eventos se debió al Diclofenaco.
- Se consideró que otros tres eventos adicionales como: Edema Palpebral "de intensidad seria" (Duarte 1997) e Hipotermia (Kierszenbaum 1991) fueron causados por Diclofenaco. Por lo tanto, la incidencia (IC del 95%) de reacciones adversas graves causadas por Diclofenaco como tratamiento del dolor agudo fue de 0,08% (0,02 a 0,24%).
- El análisis cualitativo de los informes de casos halló que los niños parecen sufrir similares reacciones adversas graves al Diclofenaco que los adultos.

¹⁵ Royal College of General Practitioners. Low Back Pain: Early Management of Persistent non-specific low back pain. Full guideline. London May 2009.

¹⁶ Micromedex (R) 2.0, Drugdex (R), Diclofenac. Last Modified: June 10, 2011. Fecha de acceso junio 2011. Disponible en http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/

¹⁷ UpToDate 19.1. Diclofenac. Fecha de acceso junio 2011. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/diclofenac-drug-information>



Joseph FS et al. 2009.¹⁸ En un estudio prospectivo, observacional que se llevó a cabo en pacientes pediátricos quirúrgicos con una edad menor igual a 12 años, los resultados sugieren que las reacciones adversas comunes de Diclofenaco cuando se usa para el dolor agudo en los niños son similares a las de los adultos, las reacciones adversas graves ocurren en <0,8% de los niños y la incidencia del broncoespasmo inducido por Diclofenaco en niños asmáticos es <2,7%.

2.3 COSTO

- Dololiviolex Pediátrico (p.a. Diclofenaco potásico) 15mg/1mL gotas: S/.11,66.¹⁹
- Diclo-K (p.a. Diclofenaco resinato) 15mg/ml gotas: S/.17,72.¹⁹
- Artren (p.a. Diclofenaco resinato) 1.5% gotas: S/.18,21.¹⁹

III. CONCLUSIÓN

- La lumbalgia inespecífica se define como el dolor localizado entre el límite inferior de las costillas y el límite inferior de las nalgas cuya intensidad varía en función de la postura y la actividad física, suele acompañarse de limitación dolorosa de movimiento y puede asociarse a dolor referido o irradiado.
- Los niños en las diferentes etapas de su desarrollo poseen diferentes capacidades de metabolizar, conjugar y eliminar fármacos, esto significa que no se puede extrapolar los datos de los adultos para determinar si el diclofenaco es seguro y efectivo en niños.
- La presentación de Diclofenaco 15mg/ml Gotas, no está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), ni por otras Agencias Regulatorias de países de Alta Vigilancia Sanitaria.
- El Formulario Nacional Británico (BNF) indica que el diclofenaco potásico en tabletas no tienen licencia para su uso en niños menores de 14 años.
- El fármaco de primera línea recomendado por las guías de práctica clínica para el tratamiento de la lumbalgia es el paracetamol.
- En la revisión sistemática se demostró que cuando se compara el Diclofenaco (0,5 mg/kg o dosis fija de 12,5 mg) con Paracetamol (15 mg/kg o dosis fija de 125 mg), la mitad de los niños tratados con Diclofenaco requirieron analgesia de rescate. Sin embargo, los números de este análisis fueron pequeños y la comparación no fue estadísticamente significativa.
- En la revisión sistemática el análisis cualitativo de los informes de casos halló que los niños parecen sufrir similares reacciones adversas graves al Diclofenaco que los adultos.

¹⁸ Joseph F. Standing et al. Prospective Observational Study of Adverse Drug Reactions to Diclofenac in Children. British Journal of Clinical Pharmacology DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03447

¹⁹ Observatorio Peruano de Precio de Medicamentos. Dololiviolex. Fecha de acceso 22 de junio del 2011. Disponible en <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año del Centenario de Machu Picchu para el Mundo"

- Es muy limitada la información que sustenta el uso de Diclofenaco en gotas para la lumbalgia en niños.
- En base a la información anteriormente presentada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que no se encuentra justificada la adquisición de Diclofenaco 15mg/ml gotas para la lumbalgia en niños, autorizada por el comité farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Lima 04 de Julio del 2011

SVL/EPC/epc