

**INFORME TÉCNICO N° 011 – 2009****Ketoprofeno 100mg/2ml inyectable****2. ANALISIS****2.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD¹**

Alternativas del PNME ²	Antimigrañosos considerados en el PNME.
ATC/DCI: ³	M01AE03/ Ketoprofeno
DDD: ²	0.15g parenteral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ⁴	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Julio 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Migraña

2.2 INTRODUCCION

- La migraña es una cefalea primaria, es una dolencia caracterizada clínicamente por la presentación repetida de ataques que resultan altamente invalidantes, es casi seguro que tiene una base genética, pero los factores ambientales desempeñan un papel significativo en la forma que la enfermedad afecta a los que padecen este desorden.⁵
- La severidad del dolor es de moderado a intenso, frecuentemente con náuseas, algunas veces vómito y/o sensibilidad a la luz, sonido y otros estímulos sensoriales. La sociedad internacional de cefalea en 1988 incluye separar los criterios para migraña con y sin aura.⁶
- La migraña es común en todo el mundo, se reporta una prevalencia de 5-25% en mujeres y 2-10% en varones.⁴ La migraña en niños ocurre en un 3 a 10% y afecta con frecuencia a 50/1000 niños en edad escolar en el Reino Unido y a 7.8 millones de niños en la Unión Europea.⁷
- La causa de la migraña es desconocida, no se encontraron datos fiables que identifiquen los factores de riesgo, sin embargo, como parte de los factores de riesgo se incluyen estrés, alimentos, menstruación, ejercicio en niños genéticamente predispuestos.⁵ Se muestra un predominio en mujeres de edad media, es un 50% más probable en personas con historia familiar de migraña.⁴

¹ Base de datos de Solicitudes de Medicamentos Fuera de Petitorio DIGEMID, revisado 07 de julio de 2009.

² Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

³ WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

⁴ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007)

⁵ World Health Organization 2006 Neurological disorders : public health challenges. 1.Nervous system diseases. 2.Public health. 3.Cost of illness. 1.World Health Organization

http://www.who.int/mental_health/neurology/introduction_neuro_disorders_public_h_challenges.pdf

⁶ Luis E Morillo, Migraine headache in adults, Clinical Evidence, Search date August 2003

⁷ Nick Barnes and Elizabeth James, Migraine headache in children, Clinical Evidence, Search date May 2008



- La revisión en UpToDate sobre tratamiento preventivo de migraña en adultos, sugiere que el tratamiento profiláctico de migraña puede indicarse si los pacientes tienen más de cuatro cefaleas por mes, las cuales duran más de 12 horas. El tratamiento profiláctico debe ser considerado para prevenir daño neurológico, en presencia de migraña no común incluyendo migraña hemipléjica, migraña basilar, migraña con aura prolongada e infarto migrañoso. La elección del agente profiláctico depende de la situación individual del individuo. La medicación profiláctica que provee alta eficacia en ensayos clínicos incluye propranolol, metoprolol, timolol, amitriptilina, topiramato y valproato. Cerca del 50 a 75 por ciento de pacientes que reciben alguno de estos medicamentos pueden tener un 50 por ciento de reducción en la frecuencia de cefaleas, pero las dosis requeridas pueden dar lugar a efectos adversos intolerables. Como resultados, se suele iniciar con verapamilo particularmente en pacientes jóvenes quienes tienen inicio de episodios de migraña.⁸
- En relación al tratamiento agudo de migraña en adultos, el enfoque terapéutico sintomático de migraña oscila entre el uso de analgésicos simples como antiinflamatorios no esteroides o acetaminofen a triptanos o los menos comúnmente usados como dihidroergotamina. El tratamiento sintomático se dan al inicio del curso de la cefalea, una dosis elevada es mejor que pequeñas dosis repetidas. Muchos agentes orales son ineficaces debido a la pobre absorción secundaria a la migraña inducida por estasis gástrica. La academia americana de neurología, academia americana de médicos de familia, el colegio americano de médicos, sociedad americana de medicina interna, recomiendan el uso específico de agentes para migraña (ejem: triptanos, DHE, ergotamina) en pacientes con migraña severa y quienes responden pobremente a AINES o combinación de analgésicos.^{7,17}
- La revisión sistemática realizada por el servicio nacional de salud del Reino Unido a través de sus resúmenes clínicos (CKS) considera como primera línea de tratamiento de migraña aguda en adultos a: paracetamol, aspirina o antiinflamatorios no esteroideos, y si se presenta náuseas se puede usar un antiemético. Si la primera línea de tratamiento no es efectiva, se debe considerar como segunda línea de tratamiento a un triptano. Si los ataques de migraña son frecuentes o severos se debe considerar el tratamiento preventivo, propranolol o amitriptilina como primera línea dependiendo de las comorbilidades que tenga el paciente. La migraña menstrual puede prevenirse con métodos hormonales o no hormonales. En el caso de migrañas en niños se dispone de paracetamol o ibuprofeno. En mujeres embarazadas o que están dando de lactar el paracetamol es el medicamento de elección, el ibuprofeno debe ser evitado en el tercer trimestre del embarazo. Los triptanos están contraindicados.⁹
- La Organización Mundial de la Salud en la revisión sobre desordenes neurológicos señala que el objetivo del tratamiento farmacológico de la cefalea primaria, es controlar los síntomas de modo que el impacto de la enfermedad en la vida y en el estilo de vida de cada paciente sea mínima. Esto requiere un plan terapéutico adaptado a cada paciente. La mayoría de personas con migraña requieren medicamentos para el ataque agudo, estos pueden ser sintomáticos o específicos, el objetivo de la terapia aguda es la resolución de los síntomas y el retorno total a las

⁸ Zahld H, et al, Preventive treatment of migraine in adults, UpToDate, last literature review for version 17.1; enero 1, 2009. This topic last update; agosto 26, 2008.

⁹ Safe practical clinical answers – fase, Migraine, NHS national health system UK , <http://cks.library.nhs.uk> 2009.

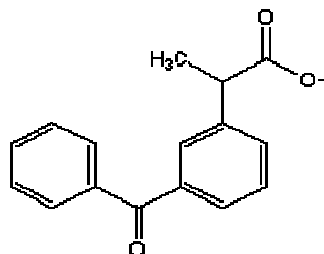


funciones en dos horas. Cuando el control de los síntomas con la terapia aguda es insuficiente, puede ser complementado con medicación profiláctica usualmente por 4 a 6 meses, con el objetivo de reducir el número de ataques. La analgesia oral simple puede darse con ácido acetil salicílico o ibuprofeno, un procinético antiemético como metoclopramida o domperidona aumentan el efecto analgésico. Cuando la terapia sintomática falla, se elude el paso gástrico usando antiinflamatorios no esteroideos como diclofenaco, con o sin domperidona, administrados por vía rectal. Los medicamentos específicos considerados son los triptanos y, en ciertas circunstancias, ergotamina tartrato, estos medicamentos tienen contraindicaciones específicas, particularmente en enfermedad coronaria e hipertensión no controlada. La elección de los agentes es guiado por las comorbilidades y contraindicaciones, los betabloqueadores con agonismo parcial es probablemente la primera línea profiláctica en muchos países. Los medicamentos antiepilépticos tienen buena evidencia de eficacia.⁵

- De acuerdo a la guía de diagnóstico y tratamiento de cefalea en adultos de Escocia (SIGN), el tratamiento de los ataques de migraña aguda debe seleccionarse para cada paciente de acuerdo a la severidad y frecuencia de ataques, otros síntomas, preferencia del paciente y la historia de tratamiento. Se puede iniciar con un analgésico y antiemético, si es requerido, y escalar a un agonista receptor 5HT₁ (triptanos) si es necesario. Un antiinflamatorio no esteroideo (oral/rectal o intramuscular) puede ser adicionado si los ataques son resistentes a triptanos. Ácido Acetilsalicílico 900 mg es recomendado para el tratamiento agudo en pacientes con todos los tipos de severidad de migraña (nivel de evidencia A: al menos un meta análisis, una revisión sistemática o un ensayo clínico controlado clasificado como 1++, y directamente aplicable a la población objetivo); Ibuprofeno 400mg es recomendado para el tratamiento agudo en pacientes con migraña (nivel de evidencia A), Otros AINES (ácido tolfenámico, diclofenaco, naproxeno y flubiprofeno) pueden ser usados en el tratamiento de ataques agudos de migraña; paracetamol 1,000mg es recomendado como tratamiento agudo para migraña leve a moderada. El tratamiento preventivo farmacológico para migraña debería ser considerado en pacientes con migraña recurrente que interfiere con la rutina diaria, en la presencia de contraindicaciones, falla o sobredosis de terapia aguda y formas no comunes de migraña (migraña hemipléjica, migraña arterial basal o migraña con aura prolongada), Propranolol 80-240mg por día es recomendado como tratamiento de primera línea para profilaxis en pacientes con migraña (nivel de evidencia A); en pacientes con migraña episódica y migraña crónica topiramato 50-200mg por día son recomendados para reducir la frecuencia y severidad de la cefalea (nivel de evidencia A); en pacientes con migraña episódica valproato de sodio 800-1,500 mg por día es recomendado para reducir la frecuencia y severidad de la cefalea (nivel de evidencia A).¹⁰

2.3 FARMACOLOGÍA

- Ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido fenilpropiónico, cuyo nombre químico es 2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid, y tiene similar estructura que el ibuprofeno¹¹; sus principales efectos terapéuticos (analgésico, antipirético, antiinflamatorio) y muchas de las reacciones adversas pueden explicarse



¹⁰ SIGN, Diagnosis and management of headache in adults a national clinical guideline, November 2008.

¹¹ MICROMEDEX, Ketoprofeno, Last Modified: June 22, 2009.



por su efecto inhibitor de la actividad de las ciclooxigenasa, enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos.¹²

- Las indicaciones de ketoprofeno incluidas en el British National Formulary son para el tratamiento de dolor e inflamación leve en enfermedad reumática y otros desordenes músculo esqueléticos, y después de cirugía ortopédica; gota aguda; dismenorrea.¹³
- Las indicaciones aprobadas por la FDA son para el tratamiento en adultos de fiebre, osteoartritis, dolor, dismenorrea primaria y artritis reumatoide; no se aprueba su uso en pediatría.¹¹
- Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad de 90%. También se administra por vía rectal, tópica e intramuscular (IM). Su $t_{máx}$ es de 0,5-2 horas, se fija en un 99 % a proteínas plasmáticas, tiene un volumen de distribución de 0.1 L/Kg, alcanza en dos horas concentraciones en el líquido sinovial que corresponden al 20-25 % de las concentraciones plasmáticas. Presenta un metabolismo extensamente hepático, se elimina un 80% por la orina como glucorónido, y menos del 10% se elimina sin cambio. Su semivida de eliminación es de unas 2 horas para la fórmula de liberación inmediata, 3-5 horas en fórmulas de liberación prolongada y aumenta algo en el anciano. Sus reacciones adversas más frecuentes (en general, leves, aunque dosis-dependiente) son aquellas que tienen su origen en el aparato gastrointestinal (dispepsia, fundamentalmente) y en el sistema nervioso central (cefalea).^{11,12}

2.4 EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva de metanálisis, ensayos clínicos randomizados, en la literatura científica nacional e internacional de las bases disponibles (Pubmed, Tripdatabase, Cochrane, entre otros.) sobre la eficacia de Ketoprofeno para el tratamiento de migraña, se encontraron los siguientes estudios.
- Los aintinflamatorios no esteroideos que reportan eficacia en ensayos randomizados, controlado con placebo incluyen: ibuprofeno (400-1200mg), naproxeno (750-1250mg), diclofenaco (50-100 mg), acido tolfenamico (200mg) y aspirina (650-1000mg).^{7,14}
- La revisión sistemática realizada por Morillo y publicada en Clinical Evidence sobre migraña cefalea en adultos, encuentra 60 revisiones sistemáticas, ensayos clínicos randomizados u observacionales que cumplen los criterios de inclusión logrando obtener información sobre la efectividad y seguridad de las siguientes intervenciones: diclofenaco, eletriptan, ergotamina, ibuprofeno, naproxeno, naratriptan, salicilatos, sumatriptan, acido tolfenamico y zolmitriptan. No se considera en la evaluación ketoprofeno.¹⁵
- Dib y colaboradores evalúan la eficacia de ketoprofeno en migraña aguda mediante un ensayo clínico, doble ciego, randomizado, los autores comparan dos dosis de ketoprofeno (75 o 150mg) frente a placebo (análisis primario) y solmitriptan 2.5mg

¹² Flores J. Farmacología Humana; Tercera Edición, España.1997

¹³ British National Formulary, Ketoprofeno, revisado: 17 julio 2009. <http://www.bnf.org/bnf/>

¹⁴ Zahld H, et al, Acute treatment of migraine in adults, UpToDate, Last literature review for version 17.1: enero 1, 2009 | This topic last updated: enero 6, 2009 .

¹⁵ Morillo Luis, Migraine headache in adults, bmj Clinical Evidence, 2004;05:1208



(análisis secundario) en uno a cuatro ataques consecutivos en 235 pacientes sometidos a análisis por intención a tratar, con migraña con o sin aura. El principal resultado de eficacia fue el alivio de la cefalea. El alivio de cefalea fue reportado por 62.6% de pacientes tratados con ketoprofeno 75mg, 61.6% con ketoprofeno 150mg y 66.8% pacientes tratados con zolmitriptan. Los autores concluyen que ketoprofeno oral es efectivo y bien tolerado en el tratamiento agudo de ataques de migraña.¹⁶ La respuesta es similar en los tres grupos.

- Karabetsos y colaboradores realizaron un pequeño estudio, doble ciego, cruzado, randomizado, que compara la eficacia y seguridad de ketoprofeno y paracetamol en migraña; el estudio incluye un total de 64 pacientes, 34 reciben ketoprofeno 100mg intramuscular y 30 reciben paracetamol 500mg intramuscular para aliviar la cefalea, náusea y mareo. Reacciones moderadas en el sitio de inyección fueron reportadas en cuatro pacientes que recibieron ketoprofeno y dos tratados con paracetamol, sus resultados sugieren que ketoprofeno produce beneficios estadísticamente significativos en el tratamiento de migraña aguda.^{11,17}

2.5 SEGURIDAD

- Ketoprofeno y ketorolaco están asociados con alto riesgo gastrointestinal, más que otros AINES, la dosis máxima diaria recomendada se encuentra en el rango 100-200mg en dosis divididas.¹⁸ El balance beneficio-riesgo de ketoprofeno se considera favorable siempre que no se supere una dosis máxima diaria de 200mg.¹⁹
- La revisión sobre riesgo cardiovascular y antiinflamatorios no esteroideos no selectivos, muestra una comparación relacionada al riesgo relativo combinado de sangrado gastrointestinal alto comparado con placebo en diferentes AINES con un intervalo de confianza de 95%, resultando que ibuprofeno tiene 1.9 (1.6-2.2); Diclofenaco 3.3 (2.8-3.9); Naproxeno 4.0 (3.5-4.6); Indometacina 4.6 (3.8-5.5); Ketoprofeno 4.6 (3.3-6.4); Piroxicam 6.3 (5.5-7.2).²⁰
- El metanálisis basado en datos individuales de pacientes que realizaron Lewis y colaboradores, sobre la relación dosis respuesta entre antiinflamatorios no esteroideos no aspirina (NANSAIDs) y sangrado gastrointestinal alto, señala que ibuprofeno muestra un bajo Odds Ratio (OR=1.7; 95% intervalo de confianza 1.1-2.5); seguido por diclofenaco (OR 4.9; 3.3-7.1), indometacina (OR 6.0; 3.6-10.0); naproxeno (OR 9.1; 6.0–13.7) piroxicam (OR 13.1; 7.9–21.8) y ketoprofeno (OR 34.9; 12.7, 96.5). El riesgo de hemorragia digestiva alta con NANSAIDs varía en función al medicamento y de la dosis elegida. Paracetamol no se asocia con hemorragia digestiva alta, a cualquier dosis, y debe ser la primera línea de analgésicos, siempre que sea posible.²¹

¹⁶ Dib M.et al, Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine; Neurology 2002; 58:1660-1665.

¹⁷ Karabetsos y colaboradores, Ketoprofen versus paracetamol in the treatment of acute migraine, headache 1997; 37:12-14.

¹⁸ MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), Drug Safety Update, Volume 1, Issue 3 October 2007.

¹⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ACTUALIZACIÓN SOBRE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE LOS AINE TRADICIONALES y MEDIDAS REGULADORAS PREVISTAS. http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI_2006-7.pdf

²⁰ Drug Update, Non-Selective NSAIDs and Cardiovascular Risk, No.48 May 2006.

²¹ Lewis y Col, Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data, Br J Clin Pharmacol 54, 320–326, 2002 Blackwell Science Ltd.



- El uso de ketoprofeno está contraindicado en casos de: hipersensibilidad a ketoprofeno; pacientes con asma, urticaria o reacciones tipo alérgicas después de tomar aspirina u otro antiinflamatorio no esteroideo; tratamiento de dolor perioperatorio en la fijación de injerto de bypass de arteria coronaria.¹¹

3.- CONCLUSIONES

- La migraña es una cefalea primaria, la severidad del dolor es de moderado a intenso, y frecuentemente se presenta con náuseas, algunas veces con vómito y/o sensibilidad a la luz, sonido y otros estímulos sensoriales; la sociedad internacional de cefalea en 1988 incluye separar los criterios para migraña con y sin aura.
- La migraña es común en todo el mundo, se reporta una prevalencia de 5-25% en mujeres y 2-10% en varones, la migraña en niños ocurre en un 3 a 10% y afecta con frecuencia a 50/1000 niños en edad escolar en el Reino Unido y a 7.8 millones de niños en la Unión Europea.
- Ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo y tiene similar estructura que el ibuprofeno; las indicaciones de ketoprofeno emitidas por el British National Formulary no considera tratamiento para migraña; las indicaciones emitidas por la FDA son para el tratamiento en adultos de fiebre, osteoartritis, dolor, dismenorrea primaria y artritis reumatoide; no se aprueba su uso en pediatría.
- La revisión de la evidencia en relación al tratamiento de migraña (UpToDate, SIGN, Clinical Evidence, CKS, OMS), señala que la primera línea de tratamiento a considerar en migraña es ácido acetil salicílico o paracetamol, además existe evidencia de tratamiento con otros AINES como Ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco; el tratamiento para la profilaxis de elección es propranolol; sin embargo se deben considerar las comorbilidades del paciente y la severidad y frecuencia de los ataques.
- Los estudios clínicos randomizados que evalúan la eficacia de ketoprofeno en el tratamiento de migraña son escasos y presentan limitaciones en el diseño.
- Ketoprofeno está relacionado principalmente a un alto riesgo de sangrado gastrointestinal, frente a los otros AINES.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Ketoprofeno, no se encuentra justificada para el tratamiento de migraña.

Lima, 21 de Julio de 2009.

SVL/AEC/aec