



INFORME TÉCNICO N° 012 – 2009

Ketoprofeno 100mg/5ml inyectable

2. ANALISIS

2.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD¹

Alternativas del PNME ²	Diclofenaco 25mg/mlx3ml inyectable. Analgésicos opioides.
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:	Dolor postoperatorio

2.2 INTRODUCCION

- 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".⁵ El dolor agudo puede ser tratado con distintos medicamentos administrados por distintas vías y procedimientos. La inapropiada aplicación del conocimiento de las acciones de los medicamentos con los que se cuenta en la actualidad, es uno de los factores determinantes del inadecuado control del dolor postoperatorio; el dolor postoperatorio es el más frecuente de los dolores agudos que debe tratar el anestesiólogo.⁶
- La directrices de práctica para el tratamiento de dolor agudo de la sociedad Americana de Anestesiología menciona que la literatura soporta la eficacia y seguridad de tres técnicas usadas por los anestesiólogos para el control del dolor perioperatorio los cuales incluyen: (1) Analgesia opioide intratecal o epidural, (2) Analgesia Controlada por el Paciente con opioide sistémico; y (3) Técnicas analgésicas regionales, incluyendo bloqueo de Plexus, bloqueo intercostal e infiltración local de anestésicos. En relación a las técnicas multimodales para el tratamiento del dolor, la literatura es insuficiente para evaluar el efecto analgésico postoperatorio de los opioides orales combinados con antiinflamatorios no esteroideos cuando son comparados con opioides solos.⁷ En relación a la analgesia postoperatoria, la revisión de técnicas de analgesia multimodal y rehabilitación postoperatoria, considera a las diversas opciones de analgesia como técnicas multimodales entre las que se encuentran el uso

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 International Association for the Study of Pain, revisado 23 julio 2009. <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home>

⁶ Paladino Miguel Angel; Farmacología clínica para anestesiólogos, situaciones generales; Argentina, 1997.

⁷ American Society of Anesthesiologists; Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting; Anesthesiology 2004; 100:1573-81



de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), siendo estos uno de los analgésicos más ampliamente usados.⁸

- Recientes estudios describen al dolor después de una craneotomía como moderado a severo y es inadecuadamente tratado en aproximadamente 50% de los pacientes. Una analgesia postoperatoria agresiva podría resultar en un riesgo no deseado de tener a un paciente demasiado sedado, enmascarando nuevas deficiencias neurológicas. El dilema para los que tratan el dolor agudo es la inadecuada analgesia que puede llevar a la agitación, hipertensión, escalofríos y vómitos, podría incrementar el riesgo de sangrado intracraneal o de otras complicaciones neurológicas en el paciente.⁹
- Cientos de miles de cirugías de columna vertebral son realizados en los Estados Unidos de Norte América cada año, y es bien conocido que las cirugías de columna registran alta gravedad de dolor postoperatorio. Los pacientes sometidos a cirugías clásicas de columna vertebral soportan dolor crónico, con una prolongada terapia con analgésicos farmacológicos, algunas veces requieren largas dosis de analgésicos y narcóticos.⁹
- La analgesia postoperatoria en términos sencillos puede clasificarse dentro de técnicas farmacológicas y no farmacológicas. El pilar de las técnicas farmacológicas es el uso de opioides; sin embargo, los opioides están asociados con efectos adversos, como náuseas, vómitos y sedación que pueden provocar un retraso en el alta o en admisiones no previstas. Las técnicas no opioides incluyen anestésicos locales, bloqueos de nervios periféricos, infiltración, y uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES).¹⁰
- La eficacia de la administración de AINES para dolor postoperatorio fue investigado en ensayos controlados randomizados. La eficacia de AINES para el alivio del dolor postoperatorio depende del tiempo y ruta de administración. Debido al mecanismo periférico de acción, los AINES tienen un inicio más prolongado que los opioides, y los AINES tienen una administración tanto parenteral y enteral, preparaciones orales o rectales son menos caras. Sin embargo la administración oral puede estar asociada con absorción errática y puede requerir un tiempo largo para la absorción. La elección de la preparación depende de la disponibilidad, ruta de administración deseada, duración del efecto y costo.¹⁰
- El tratamiento farmacológico es la piedra angular para tratar el dolor agudo en adultos mayores, se pueden emplear AINES con un opioide, si no esta contraindicado, porque disminuye las cantidades necesarias del opioide y a la vez se reduce la incidencia y severidad de los efectos adversos de los opioides, por ejemplo reduce el riesgo de inducir depresión respiratoria. Los analgésicos no opioides son efectivos y apropiados para una variedad de condiciones de dolor agudo en adultos mayores (grado de evidencia B).¹¹

⁸ Girish P. Multimodal Analgesia Techniques and Postoperative Rehabilitation; Anaesthesiology Clinics of North America 23 (2005) 185-202.

⁹ Ortiz J., Audrée A., Bendo, Perioperative pain management in the neurosurgical patient; Anesthesiology Clin 25 (2007)655-674

¹⁰ Tong D.,and Chung F.; Postoperative pain control in ambulatory surgery; Surgical Clinicas of North America; volume 79. Number2, April 1999.

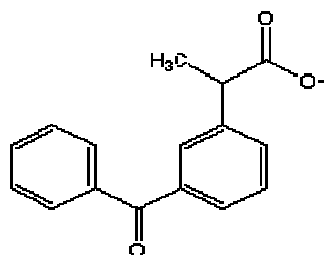
¹¹ Herr K, Bjoro K, Steffensmeier J, Rakel B. Acute pain management in older adults. Iowa City (IA): University of Iowa Gerontological Nursing Interventions Research Center, Research Translacion and Dissemination Core; 2006 Jul. 113 p.469



- Un metanálisis sobre analgesia en cirugía cardiotorácica, busca determinar si el tratamiento adjunto con AINES mejora la analgesia postoperatoria reduciendo los requerimientos de narcóticos. El resultado primario fue el grado en la escala análoga visual (VAS) del dolor. Incluyen veinte ensayos randomizados con 1065 pacientes menores de 70 años, la escala promedio de Jadad para estos estudios fue de 3; se examinaron 11 diferentes AINES en los 20 ensayos, y el AINE comúnmente utilizado en los ensayos fue diclofenaco (siete ensayos), Ketoprofeno solamente fue usado en un ensayo, debido a los datos insuficientes no fue posible realizar el análisis de subgrupos relacionado a cada AINE entre otros.¹²

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 ibuprofeno¹³; sus principales efectos terapéuticos (analgésico, antipirético, antiinflamatorio) y muchas de las reacciones adversas pueden explicarse 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.¹⁴



- Las indicaciones de ketoprofeno incluidas en el Formulario Nacional Británico (BNF) 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.¹⁵
- 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.^{13,16}
- Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad de 90%. También se administra por vía rectal, tópica e intramuscular (IM). Su t_{max} 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.^{14,17}

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,

¹² Bainbridge D., Cheng D., Novick R.; NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery; Can J. Anesth 2006; 53:1; pp 46-59.

¹³ MICROMEDEX, Ketoprofeno, Last Modified: June 22, 2009.

¹⁴ Flores J. Farmacología Humana; Tercera Edición, España.1997

¹⁵ British National Formulary, Ketoprofeno, revisado: 17 julio 2009. <http://www.bnf.org/bnf/>

¹⁶ Ketoprofen: Drug information, UpToDate; 2009.

¹⁷ . Daniel H Solomon, MD, MPH, NSAIDs: Therapeutic use and variability of response in adults, Last literature review for version 17.1: enero 1, 2009 | This topic last updated: febrero 12, 2009.



Tripdatabase, Cochrane, entre otros) sobre la eficacia de Ketoprofeno para el tratamiento dolor postoperatorio, se encontraron los siguientes estudios.

- La revisión del UpToDate sugiere en relación a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que el tratamiento del dolor postoperatorio leve a moderado debe iniciar con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) a menos que exista una contraindicación para estos agentes. Los AINES también desempeñan un papel importante como complemento a otros agentes, como la analgesia epidural. La administración preoperatoria de AINES orales antes de la cirugía ginecológica electiva menor reduce el dolor postoperatorio. Los AINES comúnmente usados son ibuprofeno, diclofenaco y paracetamol, que suelen ser dados oralmente. Si la medicación oral no se tolera, la administración rectal es una ruta alternativa.¹⁸
- El estudio prospectivo, randomizado y doble ciego de Rorarius y colaboradores sobre el efecto de una infusión de diclofenaco 150mg/24horas, ketoprofeno 200mg/24horas o placebo en dolor postoperatorio después de una cesárea electiva en 90 pacientes, muestra que durante las primeras 24horas después de la operación, los pacientes en el grupo tratamiento se sintieron mas confortables que los que se encontraban en el grupo placebo, el grupo con diclofenaco necesitó un promedio de oxicodona de 21.6mg/24horas ($p<0.005$) y el grupo con ketoprofeno 21.2mg/24horas ($p<0.001$); el tiempo promedio de la primera inyección de oxicodona fue de 270.5 min en el grupo de diclofenaco, 270.2 minutos en el grupo ketoprofeno y 161.2min en el grupo placebo ($p<0.001$).¹⁹
- En el estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado por Silvanto y colaboradores; comparan la eficacia analgésica de las dosis máximas recomendadas de diclofenaco y ketoprofeno en tres días después de una artroplastia de rodilla y la necesidad de utilizar opioides. El estudio incluye 34 pacientes que tuvieron artroplastia de rodilla operados bajo anestesia espinal, los pacientes, recibieron tanto diclofenaco 75mg iv ($n=24$), ketoprofeno 100mg ($n=24$) o solución salina ($n=16$) en la sala de recuperación, seguido por diclofenaco 150mg/día, ketoprofeno 300mg/día o placebo, respectivamente, por tres días, complementa con analgesia controlada por paciente (PCA) con oxicodona iv.; el promedio de consumo de oxicodona durante el primer, segundo y tercer día de estudio fue 45.3, 22.3 y 15.2mg en el grupo diclofenaco; 43.5, 34.5 y 21.8 el grupo ketoprofeno; y 61.2, 45.9 y 36.1mg, respectivamente, en el grupo placebo. Diclofenaco fue superior a ketoprofeno durante 49-60horas ($p<0.05$). Durante la administración de diclofenaco en los días 1-3 y ketoprofeno en el día 2, el promedio de escala de dolor (VAS) fue más bajo que en el grupo placebo ($p<0.05$). En comparación con placebo, el consumo de oxicodona fue significativamente menos en el grupo ketoprofeno en las segundas 12 horas del periodo de estudio (20.6 vs. 31.1mg, 13-24h) y en el sexto periodo (5.5 vs. 16.4mg, 61-72h) ($p<0.05$). El consumo de oxicodona fue significativamente menor en el grupo diclofenaco comparado con el grupo placebo en el tercer periodo (12.9 vs 27.2mg, 25-36h). el consumo de oxicodona fue significativamente menor en el grupo diclofenaco comparado con el grupo ketoprofeno durante el quinto periodo de estudio 12h (9.7 vs

¹⁸ Bhavani-Shankar Kodali,, Jasmeet S Oberoi, Management of postoperative pain in obstetrics and gynecology, Last literature review for version 17.1: enero 1, 2009 | This topic last updated: abril 1, 2008

¹⁹ Rorarius y colaboradores; Diclofenac and ketoprofen for pain treatment after elective caesarean section; British journal of anaesthesia 1993; 70:293-297.



16.3mg, 49-60h) ($p < 0.05$). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el promedio de escala VAS entre el grupo ketoprofeno y el grupo diclofenaco.²⁰

- El estudio realizado por Hynnien y colaboradores, sobre los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento del dolor postoperatorio después de una cirugía cardíaca, es un estudio controlado, doble ciego, randomizado que incluye 114 pacientes que completaron el estudio, los grupos fueron comparables en el intraoperatorio y postoperatorio en cuanto a términos clínicos, los pacientes recibieron una anestesia estándar, recibieron una dosis del medicamento (75mg diclofenaco, 100mg ketoprofeno, 100mg indometacina o placebo) una hora antes de la extubación traqueal y una segunda dosis 12 horas después. El dolor fue tratado con morfina iv y acetaminofén po. No existe diferencia entre los grupos en la escala de dolor. Solo los pacientes quienes recibieron diclofenaco requirieron menos morfina que los pacientes en el grupo control ($p < 0.05$).²¹
- El estudio prospectivo, randomizado, controlado con placebo, doble ciego realizado por Sener y colaboradores para comparar la eficacia de lornoxicam, diclofenaco, ketoprofeno y dipirone para el tratamiento de dolor agudo postoperatorio, incluye a 200 pacientes adultos, con criterios de ASA I (18-65 años), quienes fueron elegidos para una sptoplastia electiva con anestesia general, fueron randomizados en cinco grupos de estudio para recibir tratamiento intramuscular con lornoxicam 8mg, diclofenaco 75mg, ketoprofeno 100mg, dipirone (metamizol sódico) 1g, o placebo (solución salina normal). El grupo de pacientes con diclofenaco, recibieron una dosis inicial de 75mg aproximadamente 45 minutos antes del término de la cirugía; la dosis fue repetida 12 horas después. El grupo de pacientes con ketoprofeno recibió una dosis inicial de 100mg IM aproximadamente 45 minutos antes de finalizar la cirugía y una dosis 12 horas después. El grupo con dipirone o metamizol recibió una dosis inicial IM de 1g aproximadamente 45 minutos antes de terminar la cirugía, la dosis fue repetida dos veces con un intervalo de 8 horas. La escala visual análoga del dolor en el grupo que recibió diclofenaco en el postoperatorio a las 16 horas es de 15.9 ± 11.7 mm (95% CI, 12.2-19.7), y en el grupo de ketoprofeno a las 16 horas es de 18.5 ± 14.7 mm (95% CI, 13.7-23.1); En relación al requerimiento de opioide parenteral no se encontró diferencias significativas entre los grupos que recibieron tratamiento. No existe diferencia significativa en los efectos adversos entre los grupos estudiados ($p > 0.05$).²²
- Ratan y colaboradores, realizan una comparación sobre el menor uso de morfina al usar diclofenaco y ketorolaco después de una cirugía ortopédica mayor; un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, en 102 pacientes con ASA II que son llevados a un reemplazo de cadera y rodilla, recibiendo anestesia general; se evalúa la escala análoga del dolor (VAS) y la escala verbal del dolor (VPS), escala de sedación, frecuencia de efectos adversos de opioides y consumo de morfina. Concluyen que la administración intravenosa de diclofenaco 75mg o ketorolaco 60mg reduce significativamente el requerimiento de morfina, el uso de morfina para los

²⁰ Silvanto y colaboradores; Comparison of the opioid-sparing efficacy of diclofenac and ketoprofen for 3 days after knee arthroplasty; *acta anaesthesiologica scand* 2002; 46:322-328.

²¹ Hynnien M., Cheng D., Hossain I., y colaboradores Non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of postoperative pain after cardiac surgery; *Canadian journal of anesthesia*, 2000/47:12/pp 1182-1187.

²² Sener M, y colaboradores; Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dypirone; *journal of clinical anesthesia* (2008) 20, 103-108.



grupos diclofenaco, ketoprofeno y placebo fueron 36.3mg (16.9), 47.2mg (34.9), y 51.6mg (22.2), respectivamente, p=0.03.²³

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.²⁴ El balance beneficio-riesgo de ketoprofeno se considera favorable siempre que no se supere una dosis máxima diaria de 200mg.²⁵
- 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).²⁶
- 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 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.²⁷
- 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

2.6 COSTOS

- Ketoprofeno 100mg/5ml inyectable: S/.4.82¹
- Diclofenaco sódico 25 mg/ml x 3 ml iny: S/. 0.23²⁸

MEDICAMENTO	Via	Dosis	Precio	Precio total	Δ costos
Ketoprofeno 100mg/5ml	IM	200mg/24 horas	4.82	s/.9.14	s/.9.14-s/.0.46= s/.8.68
Diclofenaco sódico 25 mg/ml x 3 ml	IM	150mg/24 horas	0.23	s/.0.46	

²³ Ratan Alexander, Habib E. El Moalem, Tong J, Gan; Comparison of the Morfine-Sparing Effects of Diclofenac Sodium and Ketorolac Tromethamine After Major Orthopedic Surgery; Journal of Clinical Anesthesia 14:187-192,2002.

²⁴ MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), Drug Safety Update, Volume 1, Issue 3 October 2007.

²⁵ 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/NL_2006-7.pdf

²⁶ Drug Update, Non-Selective NSAIDs and Cardiovascular Risk, No.48 May 2006.

²⁷ 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.

²⁸ Observatorio Peruano de Precio de Medicamentos 31 de mayo 2009, revisado 05 de agosto del 2009.



3.- CONCLUSIONES

- La analgesia postoperatoria en términos sencillos puede clasificarse dentro de técnicas farmacológicas y no farmacológicas. El pilar de las técnicas farmacológicas es el uso de opioides; sin embargo, los opioides están asociados con efectos adversos, como náuseas, vómitos y sedación que pueden provocar un retraso en el alta o en admisiones no previstas. Las técnicas no opioides incluyen anestésicos locales, bloqueos de nervios periféricos, infiltración, y antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
- La eficacia de la administración de AINES para dolor postoperatorio fue extensamente investigado en ensayos controlados randomizados. La eficacia de AINES para el alivio del dolor postoperatorio depende del tiempo y ruta de administración.
- Ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo y tiene similar estructura que el ibuprofeno; el Formulario Nacional Británico (BNF) considera el uso de ketoprofeno después de cirugía ortopédica; las indicaciones consideradas 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.
- Los analgésicos no opioides son efectivos y apropiados para una variedad de condiciones de dolor postoperatorio, los AINES comúnmente usados son ibuprofeno, diclofenaco y paracetamol; en muchos de los estudios revisados los pacientes quienes recibieron diclofenaco requirieron menos cantidad de opioide que los pacientes en los otros grupos de tratamiento (placebo, ketoprofeno).
- Ketoprofeno esta relacionado principalmente a un alto riesgo de sangrado gastrointestinal, frente a los otros AINES.
- Se evidencia un incremento en el análisis de costo por tratamiento al usar ketoprofeno en relación a la alternativa considerada en el PNME.
- 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 dolor postoperatorio, debido a que existe en el PNME alternativas con un mejor perfil de eficacia y seguridad.

Lima, 05 de agosto de 2009.

SVL/AEC/aec