

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Ketoprofeno
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Indicación específica:	Dolor agudo Dolor en crisis migrañosa
Número de casos anuales:	3000 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Mayor eficacia e igual o mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a las alternativas del Petitorio Nacional. <u>Criterios complementarios</u> Facilidad de uso Disponible en el mercado

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Ketoprofeno
Formulación propuesta para inclusión	Ketoprofeno 100mg tableta Ketoprofeno 100mg inyectable (endovenosa)
Verificación de Registro Sanitario¹:	Ketoprofeno 100mg tableta: 08 Registros Sanitarios vigentes Ketoprofeno 100mg inyectable (endovenosa): 06 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Acido acetil salicílico Diclofenaco sódico Ibuprofeno Metamizol sódico Naproxeno Paracetamol

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**a. PREGUNTA CLÍNICA**

¿En pacientes adultos con dolor agudo, el tratamiento con ketoprofeno 100mg inyectable/tableta es más eficaz y seguro que el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos disponibles en el PNUME?

¹SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Marzo 2017.

²Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Marzo 2017.



P	Pacientes adultos con dolor agudo
I	Ketoprofeno 100mg inyectable iv/tableta
C	Acido acetil salicílico Diclofenaco sódico Ibuprofeno Metamizol sódico Naproxeno Paracetamol
O	Eficacia, seguridad

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De accesolibre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta Octubre 2017.

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

³ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	((((((((((((("Acute Pain"[Mesh]) OR "Low Back Pain"[Mesh]) OR "Maxillofacial Injuries"[Mesh]) OR ("Musculoskeletal Pain"[Mesh] OR "Nociceptive Pain"[Mesh] OR "Neck Pain"[Mesh] OR "Shoulder Pain"[Mesh])) OR ("Pain, Postoperative"[Mesh] OR "Myofascial Pain Syndromes"[Mesh] OR "Facial Pain"[Mesh] OR "Back Pain"[Mesh])) OR "Tension-Type Headache"[Mesh]) OR "Dysmenorrhea"[Mesh]) OR ("Migraine Disorders"[Mesh] OR "Migraine without Aura"[Mesh] OR "Migraine with Aura"[Mesh])) OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]) OR "Acetaminophen"[Mesh]) OR "Dipyrrone"[Mesh] OR "Ibuprofen"[Mesh] OR "Naproxen"[Mesh] OR "Diclofenac"[Mesh] OR "Aspirin"[Mesh])) AND ketoprofen[MeSH Terms]	1667 Items Filters activated: Humans: 884 items. - Revisiones sistemáticas: 08 items – responden a la pregunta PICO: 3 - Randomized Controlled Trial, Humans: 261 items. - Comparative Study, Humans and Adult: 19+ years: 186 items.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

DOLOR AGUDO

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable que se relaciona con un daño tisular real o potencial, o que se describe en términos de ese daño”.⁴

El dolor es un fenómeno multidimensional, presenta componentes sensoriales, fisiológicos, cognitivos, afectivos, conductuales y espirituales. Las emociones (componente afectivo), las respuestas conductuales al dolor (componente conductual), las creencias, las actitudes, y en particular las actitudes espirituales y culturales con respecto al dolor y a su control (componente cognitivo) alteran la forma como se padece el dolor (componente sensorial) modificando la transmisión de los estímulos nocivos (desagradables) al cerebro (componente fisiológico).⁵

El dolor agudo suele definirse como el que dura menos de 30 días, y el crónico como el que dura más de 3 meses. Sin embargo, estas definiciones son arbitrarias y no esenciales para decidir las estrategias terapéuticas. Los síntomas y las causas de ambos tipos de dolor pueden solaparse, y los factores fisiopatológicos pueden ser independientes de la duración. Por consiguiente, esta división en dolor agudo y crónico en función de la duración puede resultar problemática. El dolor agudo presenta un comienzo súbito, se siente inmediatamente después de la lesión y es intenso, pero generalmente de corta duración. Aparece a consecuencia de lesiones tisulares que estimulan los nociceptores y generalmente desaparece cuando se cura la lesión.⁶

El dolor agudo es un síntoma fundamental que informa al individuo de una alteración de su situación biológica. Consiste en un conjunto de sensaciones autonómicas, psicológicas y de comportamiento provocada por el daño tisular o estímulos nocivos asociados a traumatismos o enfermedad. El daño celular produce liberación y acumulación de diversas sustancias (serotonina, prostaglandinas, bradiquininas, histamina, potasio, sustancia p, leucotrienos), responsables de la estimulación de los nociceptores que originan impulsos nerviosos conducidos al neuroeje por fibras A, delta y

⁴ International Association for the Study of Pain, IASP Taxonomy, Pain. 2017. <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Pain>

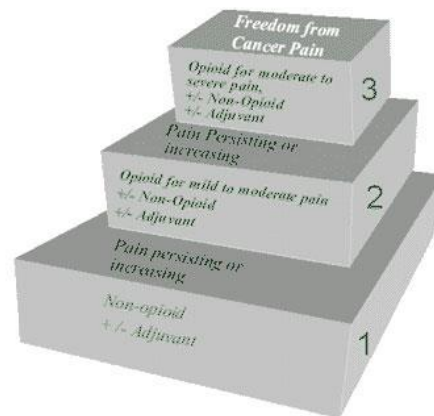
⁵ Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas, © Organización Mundial de la Salud, 2012.

⁶ Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas, © Organización Mundial de la Salud, 2012.

C, estos impulsos pasan a lo largo del nervio periférico hacia el asta dorsal de la médula espinal. Ahí hacen sinapsis con la vía espinotalámica que transporta los impulsos a lo largo de la médula espinal hasta el tálamo. Del tálamo, los impulsos son enviados a diversas áreas de la corteza cerebral que permiten la percepción y la reacción al dolor, que dependiendo de numerosos factores, condicionan la aparición de ansiedad, miedo, sufrimiento y modificaciones del comportamiento⁷.

La escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud⁸ (OMS) ha sido aplicada universalmente; con su uso se puede conseguir un porcentaje de alivio del dolor del 45% - 100%. Algunos autores proponen añadir un cuarto escalón a la escalera analgésica de la OMS en caso de persistencia del dolor a pesar del uso correcto de la escalera, y comprendería técnicas instrumentales, como la administración epidural de opioides, bloqueos simpáticos y otras técnicas de analgesia quirúrgica. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y el paracetamol se han mostrado eficaces frente al placebo.

WHO's Pain Relief Ladder



ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS⁹

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se pueden agrupar según sus características químicas. La mayor parte de los AINEs son inhibidores competitivos, reversibles y de lugar activo de las enzimas COX. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico (ASA) acetila las isozimas y las inhibe de manera irreversible; por consiguiente, el ácido acetilsalicílico suele distinguirse de los AINEs tradicionales. Asimismo, el paracetamol, que es antipirético y analgésico pero en gran parte está desprovisto de actividad antiinflamatoria, también se separa en general del grupo.

Existen más de 20 fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) diferentes, de seis clases principales, determinadas por sus estructuras químicas, disponibles para su uso en todo el mundo. Estos medicamentos difieren en su dosis, interacciones medicamentosas y algunos efectos secundarios. La mayoría de los AINEs se absorben por completo, tienen un metabolismo hepático de primer paso insignificante, están estrechamente ligados a las proteínas séricas y tienen pequeños volúmenes de distribución.

Los AINEs experimentan transformaciones hepáticas de diversas maneras por CYP2C8, 2C9, 2C19 y/o glucuronidación. Las vidas medias de los AINEs varían, pero en general se pueden dividir en "acción corta" (menos de seis horas, incluido ibuprofeno, diclofenaco, ketoprofeno e indometacina) y "de acción prolongada" (más de seis horas,

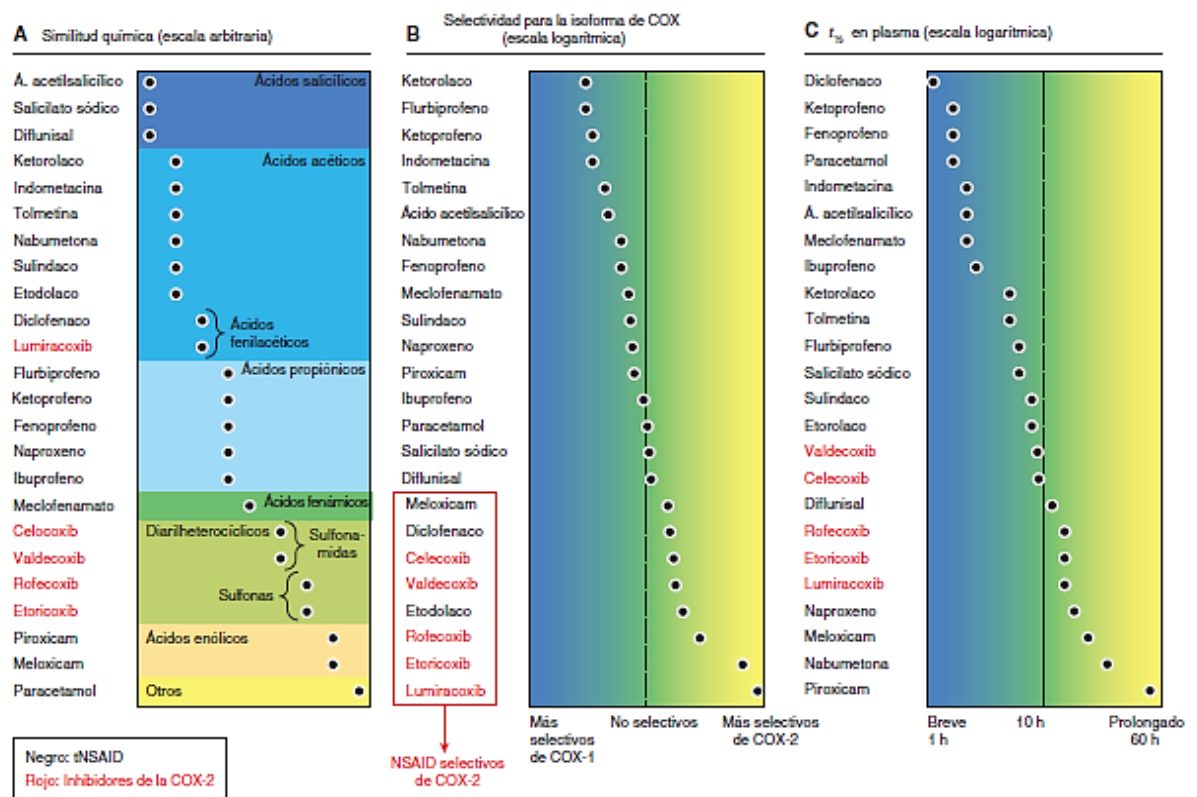
⁷ Carr D, Goudas L., Acute pain, Lancet 1999; 353: 2051–58.

⁸ World Health Organization, Who's cancer pain ladder for adults, sitio en internet: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/> consulta realizada en Octubre 2017.

⁹ Solomon D., NSAIDs: Pharmacology and mechanism of action, UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

incluido naproxeno, celecoxib, meloxicam, nabumetona y piroxicam). Los pacientes con hipoalbuminemia (debido, por ejemplo, a cirrosis o artritis reumatoide activa) pueden tener una mayor concentración sérica libre del fármaco.

La evaluación de la toxicidad y la respuesta terapéutica a un AINE determinado debe tener en cuenta el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática en estado estacionario (aproximadamente igual a entre tres y cinco vidas medias del fármaco). La patogénesis de la úlcera péptica sintomática causada por la exposición a los AINEs es principalmente una consecuencia de la inhibición sistémica (post-absorción) de la actividad de la ciclooxigenasa de la mucosa gastrointestinal (COX). Al igual que otros medicamentos, los AINEs con una vida media más larga tienden a tener una mayor circulación enterohepática de metabolitos activos.



Los principales efectos terapéuticos de los AINEs se derivan de su capacidad para inhibir la producción de PG. La primera enzima en la vía sintética de la PG es la COX, también conocida como PGG/H sintasa. Esta enzima convierte a la AA en los productos intermedios inestables PGG₂ y PGH₂ y conduce a la producción de prostanoïdes, TxA₂ y diversas PG.



V. DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO A EVALUAR^{10,11,12,13}

a. FARMACODINAMIA

Ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido fenilpropiónico, cuyo nombre químico es 2-(3-benzoylphenyl)-propionicacid, y tiene similar estructura que el ibuprofeno. Muestra actividad antiinflamatoria (a altas dosis) y analgésica (a dosis bajas). Muchas de sus acciones parecen estar asociadas principalmente con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Inhibe la síntesis de las prostaglandinas en los tejidos corporales, inhibiendo la ciclooxigenasa, una enzima que cataliza la formación de precursores de prostaglandina (endoperóxidos) a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas parecen sensibilizar los receptores del dolor a la estimulación mecánica o a otros mediadores químicos (bradiquinina, histamina). Es también un inhibidor de la bradiquinina, uno de los mediadores químicos de la inflamación y del dolor, y previene la liberación de enzimas lisosomiales que provocan la destrucción tisular en las reacciones inflamatorias.

Los fenómenos descritos se producen a nivel periférico, aunque también se ha podido demostrar que el ketoprofeno posee una acción analgésica a nivel del sistema central. Atraviesa la barrera hematoencefálica e induce un descenso de prostaglandinas en el sistema nervioso central de la rata, tras la administración subcutánea. La acción central parece confirmarse en el hombre, ya que el ketoprofeno, administrado por vía i.v., aumenta el reflejo nociceptivo de flexión provocado por estimulación del nervio sural en sujetos sanos, lo que no ocurre en pacientes con sección medular completa.

b. FARMACOCINÉTICA

Absorción

La concentración plasmática máxima se obtiene entre 20 y 30 minutos tras su administración (Tmax.).

Distribución

La vida media plasmática es de aproximadamente 1,5 a 2 horas. La unión a proteínas plasmáticas del ketoprofeno se sitúa en torno al 99%. El producto difunde al líquido sinovial y atraviesa la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución es aproximadamente 7 L.

Biotransformación

La biotransformación del ketoprofeno se efectúa principalmente mediante conjugación con ácido glucurónico y, en mucha menor medida, mediante hidroxilación. Menos del 1% de la dosis de ketoprofeno administrada se encuentra en la orina en forma inmodificada, mientras que el componente glucuro-conjugado representa entre el 65 y el 85%.

¹⁰ Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). KETOPROFENEMACOPHARMA 100 mg, solutionpourperfusion® (Ketoprofeno) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

¹¹ Regulating Medicines and Medical Devices (MHRA). Ketoprofen Capsules BP 100mg® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/>

¹² Health Canada RHODIS® EC 50mg, 100mg Enteric-Coated Tablets® (Ketoprofeno) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

¹³ MICROMEDEX, Ketoprofeno, Consulta realizada en Octubre 2017.



Eliminación

Se realiza principalmente por la orina. El 50% de la dosis se excreta en las primeras 6 horas tras su administración. En los 5 días que siguen a la administración, el 50-90% de la dosis se excreta por el riñón y el 1-8% por las heces.

Poblaciones especiales

En pacientes ancianos se ha detectado una ligera modificación de los parámetros farmacocinéticos, en pacientes con cirrosis alcohólica se ha observado un descenso del aclaramiento plasmático, en pacientes con insuficiencia renal crónica se ha observado un alargamiento de la vida media de eliminación y un descenso del aclaramiento plasmático. Las personas de la tercera edad presentan un mayor riesgo de reacciones adversas a los AINES, particularmente de hemorragia gastro-intestinal y de perforaciones que podrían ser fatales.

Efectos gastro-intestinales

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que el ketoprofeno podría estar asociado con un riesgo muy elevado de toxicidad gastro-intestinal grave en comparación a otros AINEs, particularmente en dosis elevadas. El riesgo de hemorragia, de ulceración o de perforación gastro-intestinal aumenta con la dosis utilizada en los pacientes que presentan antecedentes de úlcera, particularmente en caso de complicación en el tipo de hemorragia o de perforación así como en las personas mayores. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja posible.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se requieren supervisión adecuada y recomendaciones en pacientes que presentan antecedentes de hipertensión y/o de insuficiencia cardiaca congestiva ligera a moderada, y casos de retención de líquidos y de edemas que hayan sido asociados al tratamiento por AINEs.

c. POSOLOGÍA

VO:

Adultos: 1-2 cápsulas (50-100mg) dos veces al día.

Dismenorra: 1 cápsula (50mg) hasta tres veces al día. El tratamiento dura usualmente 3-4 días desde el inicio de la menstruación.

Anciano: aumenta el riesgo de consecuencias serias de reacciones adversas.

Niños: las dosis no han sido establecidas.

IV:

Administración por perfusión intravenosa (20 minutos), a la dosis de 100 a 300mg por día. La duración del tratamiento en casos de crisis de cólico nefrítico es de 48 horas como máximo. Población en riesgo: insuficiencia renal (recomienda reducir la posología), pacientes hipovolémicos, pacientes con insuficiencia hepática.

La aparición de efectos adversos se puede minimizar mediante el uso de las dosis más bajas posibles durante el menor tiempo necesario para el alivio de los síntomas.



VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UpToDate:

INDICACION	RECOMENDACION
Migraña en adultos ¹⁴	El tratamiento sintomático de la migraña varía desde el uso de analgésicos como antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol hasta triptanos, antieméticos o dihidroergotamina. Para ataques de migraña de intensidad leve moderada no asociada con vómitos o náuseas severas, analgésicos simples (AINEs, paracetamol) o analgésicos combinados son de primera elección. Los AINEs con eficacia reportada en estudios controlados con placebo, aleatorizados incluyen ácido acetil salicílico (650 a 1000mg), ibuprofeno (400 a 1200mg), naproxeno (750 a 1250mg), diclofenaco (50 a 100mg), diclofenaco epolamine (65mg), ácido tolfenámico (200mg), y dexketoprofeno (50mg). Algunos de estos estudios son limitados por variación en las medidas de resultados y en la definición de migraña, pero todos los AINEs podrían ser beneficiosos en pacientes que tienen migraña, con o sin aura.
Dolor lumbar agudo ¹⁵	Terapia Inicial: tratamiento de 2-4 semanas de uso de antiinflamatorios no esteroideos. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos: iniciar con cualquiera ya sea ibuprofeno (400-600mg 4v/d) o naproxeno (250 – 500mg 2v/d).
Dismenorrea primaria ¹⁶	Primera línea de terapia farmacológica incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o anticonceptivos estrógeno-progestina, dependiendo de la necesidad clínica de la paciente. Una revisión sistemática de 73 estudios aleatorizados demostró que los AINEs fueron significativamente más efectivos que placebo (OR 4.50, 95% CI 3.85-5.27) o paracetamol (OR 1.90, 95% CI 1.05-3.44). No es claro cuando se trata de especificar que AINE es más efectivo o seguro que otro. Algunos estudios no observan diferencias en eficacia, otros sugieren que existen diferencias y que los fenamatos podrían ser ligeramente mejores que los derivados de ácido fenilpropiónico (ibuprofeno, naproxeno). Sin embargo, no existen datos suficientes sobre los cuales basar una recomendación para una clase de agentes u otra. Un enfoque para el tratamiento es comenzar con un derivado del ácido fenilpropiónico. Recomiendan el uso de ibuprofeno 400 a 600mg c/4-6h o 800mg c/8h hasta un máximo de 2400mg/d.

BestPractice

INDICACION	RECOMENDACION
Cefalea migrañosa en adultos ¹⁷	Paciente con síntomas leves a moderados no gestante: PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO: Ácido acetil salicílico 300-600mg v.o. cada 4-6 h cuando es requerido, máx de 4000mg/día; o diclofenaco 50mg v.o. 3v/d cuando lo requiera, o ibuprofeno 400-800mg v.o. c/4-6h cuando lo requiera máx 3200mg/día; o naproxeno 250-500mg v.o. 2v/d, máx 1250mg/día.

¹⁴ Bajwa Z., Smith J., Preventive treatment of migraine in adults, UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹⁵ Knight C., Deyo R., Stiger T., Wipf J., Treatment of acute low back pain, Topic 7780 Version 45.0, UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹⁶ Smith R., Kaunitz A., Treatment of primary dysmenorrhea in adult women, UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹⁷ BestPractice. Cefalea migrañosa en adultos [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>



Dolor lumbar discogénico ¹⁸	Paciente con dolor de espalda agudo (duración <3meses desde la presentación inicial o exacerbación del dolor crónico): PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO: Paracetamol 500-1000mg v.o. c/4-6h cuando sea necesario, máx de 4000mg/día; y/o antiinflamatorio no esteroideo oral (naproxeno 250-500mg v.o. 2v/d cuando sea necesario, max 1250mg/d; o ibuprofeno 300-600mg v.o. c/6-8h cuando sea necesario, max 2400mg/d; o diclofenaco 50mg vo 2-3 v/d cuando sea necesario).
Trauma agudo de la columna cervical ¹⁹	Paciente con baja probabilidad de lesión neurológica: PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO: antiinflamatorios no esteroideos y seguimiento, incluyen ibuprofeno 300-400mg v.o. c/6-8 horas cuando es requerido, max 2400mg/d; o naproxeno 250-500mg v.o. c/12h cuando es requerido, max 1250mg/d.

DYNAMED

INDICACION	RECOMENDACION
Migraña ²⁰	Para migraña de leve a moderada recomiendan el uso de analgésicos simples o combinación de analgésicos: <ul style="list-style-type: none"> - Paracetamol 1000mg alivia el dolor en migraña aguda (nivel 1 de evidencia [probablemente confiable]). - Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son primera línea de tratamiento (Academia Americana de Neurología-AAN Grado A): <ul style="list-style-type: none"> o Efectivos AINEs incluyen ibuprofeno (nivel 1 de evidencia [probablemente confiable]), naproxeno (nivel 1 de evidencia [probablemente confiable]), y ácido acetil salicílico 900mg o 1000mg (nivel 2 de evidencia [nivel medio]). o Ácido acetil salicílico 900mg más metoclopramida 10mg asociado con significativa reducción del tasa libre de dolor a las dos horas comparado con sumatriptan 100mg (nivel 2 de evidencia [nivel medio]).
Dolor agudo de espalda ²¹	Para la mayoría de pacientes con dolor de espalda las opciones como PRIMERA LINEA son paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Paracetamol en dosis regulares o cuando sea necesario no reduce el dolor o la discapacidad y no promueve la recuperación del dolor lumbar agudo en adultos (nivel 1 de evidencia [probablemente confiable]). Los AINEs podrían ser efectivos para alivio sintomático en corto tiempo en pacientes con dolor agudo de espalda (nivel 2 de evidencia [nivel medio]) pero podrían no ser más efectivos que paracetamol (nivel 2 de evidencia [nivel medio]), basado en una revisión Cochrane de estudios con limitaciones metodológicas.
Dismenorrea primaria ²²	Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) recomendados como PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO para dismenorrea primaria a menos que su uso se encuentre contraindicado (SOGC Grado A, Nivel I), la evidencia es insuficiente para seleccionar un AINE específico, los fármacos comunes de medicamentos y las dosis incluyen: ibuprofeno (200-600mg c/6 horas; 800mg inicialmente seguido por 400-800mg c/8h), naproxeno sódico (440-550mg a 220-550mg c/12h), ácido mefenámico (500mg a 250mg c/6h)

¹⁸ BestPractice. Dolor lumbar discogénico [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

¹⁹ BestPractice. Acute cervical spinetrauma [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

²⁰ Migraine - treatment of acute attack in adults. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

²¹ Acute low back pain. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

²² Dysmenorrhea. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

**b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)****AUSTRALIA Y NUEVA ZELANDIA****La Guía sobre manejo del dolor agudo: Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. (2015)²³**

INDICACION	RECOMENDACION
Dolor agudo	<ul style="list-style-type: none"> ○ Paracetamol es un analgésico efectivo para dolor agudo; la incidencia de efectos adversos es comparable a placebo (U) (Nivel I [revisión Cochrane]). ○ Los antiinflamatorios sistémicos son efectivos en el tratamiento de dolor agudo postoperatorio, cólico renal, migraña, dismenorrea primaria (S) (nivel I [revisión Cochrane]), esguince de tobillo fase aguda (N) (nivel I) y dolor lumbar crónico (N) (nivel I [PRISMA]) ○ Antiinflamatorios no esteroideos proporcionados con paracetamol mejora la analgesia comparada con cualquier medicamento recibido solo (S) (Nivel I), en particular ibuprofeno combinado con paracetamol (N) (nivel I [revisión Cochrane]).

ESTADOS UNIDOS**La Guía para el tratamiento no invasivo de lumbalgia aguda, subaguda y crónica: una guía de práctica clínica del American College of Physicians. (2017)²⁴**

INDICACION	RECOMENDACION
Lumbalgia	<ul style="list-style-type: none"> ○ En la Recomendación 1 mencionan que dado que la mayoría de los pacientes con dolor lumbar agudo o subagudo mejoran con el tiempo, independientemente del tratamiento, los médicos y pacientes deberían seleccionar el tratamiento no farmacológico con calor superficial, masaje, acupuntura o manipulación espinal. Si el tratamiento farmacológico es deseado, los médicos y pacientes deberían seleccionar fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o relajantes musculoesqueléticos. (Moderada calidad de la evidencia) (Grado de recomendación: Fuerte). ○ El tratamiento con AINEs resulta en una pequeña mejora en el alivio del dolor (Moderada calidad de la evidencia) y función (Baja calidad de la evidencia). Los AINEs están asociados con riesgo gastrointestinal y renal. ○ La evidencia actualizada mostró que paracetamol no fue efectivo en mejorar resultados de dolor vs placebo. Sin embargo, este estudio evaluó el dolor a las tres semanas después de la intervención, y la evidencia de estudios head-to-head no muestra diferencias entre paracetamol y AINEs.

La Guía para el tratamiento médico de lumbalgia – National Guideline Clearinghouse. (2014)²⁵

INDICACION	RECOMENDACION
Lumbalgia	<ul style="list-style-type: none"> ○ El tratamiento para controlar el dolor se logra inicialmente con paracetamol y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El uso crónico de AINEs no es recomendado debido al incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y sangrado gastrointestinal.

²³ Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), Acute Pain Management: Scientific Evidence (4th edition), ANZCA & FPM, Melbourne.

²⁴ Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017 Apr 4;166(7):514-30. [184 references] PubMed

²⁵ Colorado Division of Workers' Compensation. Low back pain medical treatment guidelines. Denver (CO): Colorado Division of Workers' Compensation; 2014 Feb 3. 112 p.



VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS

GASKELL H., ET AL (2017)²⁶

Realizaron una revisión sistemática Cochrane que evaluó la dosis única de ketoprofeno oral y dexketoprofeno para dolor postoperatorio agudo en adultos. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de dosis oral única de ketoprofeno y dexketoprofeno comparado con placebo para el dolor agudo postoperatorio, usando métodos que permiten la comparación con otros analgésicos evaluados con los mismos criterios de eficacia. Fueron seleccionados estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados de dosis oral única de ketoprofeno o dexketoprofeno en adultos con dolor postoperatorio agudo moderado a severo.

La actualización de esta revisión sistemática incluyó 24 estudios, de los cuales seis estudios fueron adicionados a la revisión previa, lo que adicionó 1001 participantes a esta revisión actualizada, que comparaban ketoprofeno o dexketoprofeno y placebo, con un 12% de incremento en participantes que tomaron ketoprofeno y un 65% de incremento para dexketoprofeno. La mayoría de participantes fueron mujeres. Estudios dentales incluyeron participantes jóvenes (20 a 30 años), otro tipo de cirugías incorporaron participantes mayores (37 a 68 años). En general, se consideran que los estudios tuvieron alto riesgo de sesgo solo por el pequeño tamaño de muestra, lo que pueden llevar a una sobre estimación del beneficio. Las dosis de ketoprofeno oral fueron de 6.5mg y 150mg.

La proporción de participantes que logran al menos el 50% del alivio del dolor sobre 6 horas con la dosis usual de ketoprofeno de 50mg fue 57% comparado a un 23% con placebo, el NNT fue de 2.9 (95% CI; 2.4 a 3.7) (RR 2.5; 95% CI; 2 a 3.1, 594 participantes, 8 estudios alta calidad de la evidencia). La eficacia fue significativamente mejor en estudios dentales (NNT 1.8) que en otras cirugías (NNT 4.2).

La revisión sistemática concluye que ketoprofeno a dosis de 25mg a 100mg es un analgésico efectivo en dolor postoperatorio agudo de moderado a severo con un NNT de al menos 50% de alivio del dolor de 2.9 a una dosis de 50mg. Esto es similar a los AINEs comúnmente usados como ibuprofeno (NNT 2.5 para 400mg dosis) y diclofenaco (NNT 2.7 para 50mg dosis).

VEYS L ET. AL., (2016)²⁷

Realizaron una revisión sistemática Cochrane para evaluar la eficacia y seguridad de ketoprofeno para el tratamiento de cefalea tipo tensional (TTH) episódica en adultos comparado con placebo o cualquier otro comparador activo. Los criterios de selección incluyeron estudios controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego, estudios controlados con placebo (grupos paralelos o cross-over) usando ketoprofeno vía oral para el alivio sintomático de un episodio agudo TTH. Los estudios fueron prospectivos, con participantes de 18 años o mayores, que incluyeron al menos 10 participantes por brazo de tratamiento.

²⁶ Gaskell H., Derry S., Wiffen P., Moore R., Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults, Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 25;5:CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.

²⁷ VeysL, DerryS, Moore RA. Ketoprofen for episodic tension-type headache in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD012190. DOI: 10.1002/14651858.CD012190.pub2.



Incluyeron cuatro estudios, todos con adultos con episodios frecuentes de TTH, ellos cumplieron con los criterios diagnósticos de la IHS (International Headache Society) quienes reportaron un dolor basal de al menos moderada intensidad. 1 253 personas con TTH participaron en estos estudios. Consideraron un estudio de alto riesgo de sesgo debido al pequeño tamaño de muestra.

La información útil estaba disponible solo para ketoprofeno 25mg. Para el resultado de inicio de un periodo libre de dolor a las dos horas del tratamiento, el NNT para ketoprofeno 25mg comparado con placebo fue 9.0 (95% intervalo de confianza (IC) 4.8 a 72) en dos estudios (272 participantes, baja calidad de la evidencia).

Pocas personas necesitaron medicamento de rescate con ketoprofeno 25 mg frente a placebo, con un Numero Necesario a Tratar para prevenir un evento (NNTp) de 6.2 (95% IC; 4.3 a 11) en tres estudios (605 participantes; moderada calidad de la evidencia).

El numero de participantes que reporta cualquier evento adverso fue mas alto con ketoprofeno 25mg frente a placebo (NNH 15, (95% IC; 8.7 a 45)) en tres estudios (651 participantes con 66 eventos; baja calidad de la evidencia). La mayoría de eventos fueron de intensidad leve a moderada.

El estudio concluye que ketoprofen 25mg no fue diferente a paracetamol 1000mg en dos estudios con 276 participantes para cualquier resultado de eficacia (baja a moderada calidad de la evidencia); el RR para la condición libre de dolor a las dos horas fue 1.3 (95% CI; 0.9 to 2.0). El numero de participantes que reporta cualquier evento adverso fue mas alta con ketoprofeno 25mg que con paracetamol (NNH 17, 95% CI; 8.9 to 130) en dos estudios (582 participantes, 68 eventos; baja calidad de la evidencia). No reportan eventos adversos serios.

Adicionalmente, el estudio concluye que Ketoprofeno 25mg proporciona un pequeño beneficio comparado con placebo en términos de inicio de un periodo libre de dolor a las dos horas o tener dolor leve o no tener dolor a las dos horas para personas con TTH episódico frecuente quienes tienen una cefalea aguda de moderada a severa intensidad. Su uso fue asociado con mayor número de experiencias de eventos adversos. Asimismo, Ketoprofeno 25mg no fue superior a paracetamol 1000mg para cualquier resultado de eficacia.

b. ESTUDIOS CLINICOS ALEATORIZADOS

HYNNINEN M., (2000)²⁸

Realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de tres antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para el control del dolor en pacientes con derivación aortocoronaria por injerto (CABG). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 75mg diclofenaco, 100mg ketoprofeno, 100mg indometacina o placebo dos veces en el postoperatorio en la unidad de cuidados intensivos (UCI), fueron administradas una hora antes de la extubacion traqueal y una segunda dosis 12 horas después, estas dosis se seleccionaron como las dosis diarias máximas y equipotentes sugeridas para estos

²⁸ Hynninen M., Cheng D., Hossain I., Carroll J., Aumbhagavan S., et al., Non-steroidal anti-inflammatory drugs intreatment of postoperativepain after cardiacsurgery, CAN J ANESTH 2000, 47: 12, pp 1182–1187.



medicamentos, la escala análoga visual del dolor fue registrada en la línea de base, 3, 6, 12 y 24 horas después de la primera dosis de la droga, el dolor fue tratado con morfina i.v. y paracetamol v.o. Fueron incluidos 120 pacientes, seis abandonaron el estudio, 114 completaron el estudio (28 diclofenaco, 28 ketoprofeno, 27 indometacina, 31 placebo). El promedio del consumo de morfina a las 24h postoperatorio fue reducido solo en el grupo diclofenaco cuando se compara con placebo.

Los resultados mostraron que no hubo diferencias entre el score de dolor de los grupos. Solo los pacientes quienes recibieron diclofenaco requirieron menos morfina que los pacientes en el grupo control ($p < 0.05$). Solo los pacientes en el grupo de diclofenaco recibieron menor medicación contra el dolor que el grupo placebo ($p < 0.05$). La proporción de pacientes con incremento postoperatorio de niveles de creatinina (20% o más) no difiere entre el placebo y los grupos de fármacos.

El estudio concluye que los fármacos antiinflamatorios podrían ser usados para el manejo de la analgesia post cirugía CABG en pacientes seleccionados. Diclofenaco parece tener el mejor efecto analgésico para reducir el requerimiento postoperatorio de morfina y otros analgésicos.

TARKKILAP., (1999)²⁹

Realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que compara el efecto analgésico y ahorro de opoide de tres antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) intravenosos comparados con placebo en 80 pacientes adultos después de una cirugía de tonsilectomía electiva. Después de la inducción de anestesia los pacientes recibieron ketoprofeno 100mg, diclofenaco 75mg o ketorolaco 30mg por infusión i.v. en 30 minutos; y los pacientes en el grupo placebo recibieron solución salina.

Los pacientes en el grupo placebo requirieron un promedio de 50 dosis de oxicodona durante el estudio. El consumo total de oxicodona fue significativamente bajo en todos los grupos de AINEs comparados con placebo. Los pacientes en el grupo de ketoprofeno requirió un promedio de 3.4 dosis de oxicodona ($p < 0.05$) y el valor correspondiente en el grupo de diclofenaco y ketorolaco fue de 2.9 ($p < 0.05$).

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. SUMARIOS

UPTODATE³⁰

El uso de antiinflamatorios no esteroideos esta asociado con un rango de efectos adversos potenciales, incluyendo un riesgo incrementado de efectos cardiovasculares. El riesgo de diferentes eventos varía dependiendo del contexto clínico, medicación y dosis. En relación a las reacciones dérmicas, estas fueron desarrolladas en asociación con el uso de AINEs; reacciones severas, reacciones con compromiso de la vida tales como necrólisis epidérmica toxica (TEN) y síndrome de Stevens – Johnson (SJS) no son comunes. El rash morbiliforme y urticaria también son vistos en esta clase de fármacos.

²⁹ Tarkkila P., Saarnivaara L., Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults?. BJA: British Journal of Anaesthesia, Volume 82, Issue 1, 1 January 1999, Pages 56–60, <https://doi.org/10.1093/bja/82.1.56>

³⁰ Solomon D., Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>



En un estudio de 373 casos de TEN o SJS y 1720 controles, los oxicam tuvieron alto riesgo (RR de 34) mientras que el RR fue menor con diclofenaco e ibuprofeno (4.1 y 5.3 respectivamente), y no se incrementaron significativamente para ketoprofeno.

DYNAMED³¹

Presenta riesgo cardiovascular: riesgo incrementado de eventos trombóticos cardiovasculares. Riesgo que puede ocurrir tempranamente en el tratamiento y podría incrementarse con la duración del uso. Se encuentra contraindicado en cirugías de revascularización coronaria.

Presenta riesgo gastrointestinal: riesgo incrementado de eventos gastrointestinales serios (ejemplo sangrado, ulceración, perforación del estómago o intestino). Eventos GI serios pueden ocurrir en cualquier momento y podría no ser precedidos por signos y síntomas. Individuos geriátricos tienen un mayor riesgo de eventos gastrointestinales serios.

b. REVISIONES SISTEMATICAS–META-ANALISIS

SARZIPUTINI P., (2014)³²

Realizaron una revisión sistemática y meta-análisis, el objetivo principal fue comparar la seguridad de ketoprofeno administrado por vía oral comparado a ibuprofeno y/o diclofenaco. Los estudios incluidos fueron estudios aleatorizados controlados que comparan la eficacia de ketoprofeno vía oral (50 – 200mg/día) vs ibuprofeno (600 – 1800mg/día) o diclofenaco (75 – 150mg/día) publicados en bases de datos computarizados hasta Junio 2011.

Un total de 10 estudios fueron incluidos en el meta-análisis con 826 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión: tres compararon ketoprofeno con diclofenaco y siete compararon ketoprofeno e ibuprofeno. Cinco de los diez estudios incluyeron pacientes con enfermedades reumáticas (artritis reumatoidea u oosteroartritis), dos de los estudios incluyeron pacientes con dolor postoperatorio, un estudio incluyó pacientes con lumbalgia u hombro doloroso, un estudio incluyó pacientes con dismenorrea, y un estudio incluyó pacientes con lesiones post-traumáticas deportivas. Los rangos de dosis de los estudios incluidos fueron ketoprofeno 100-200mg, ibuprofeno 800 a 2400mg, y diclofenaco de 75 a 100mg.

Los hallazgos de este meta-análisis no revelaron ninguna diferencia en seguridad para ketoprofeno comparado con ibuprofeno y/o diclofenaco. La diferencia entre ketoprofeno y los datos agrupados ibuprofeno/diclofenaco no fueron estadísticamente significativos (RR=1.02; 95% IC; 0.78 – 1.33; p=0.92) en el riesgo de tener un evento adverso con ketoprofeno vs ibuprofeno y/o diclofenaco.

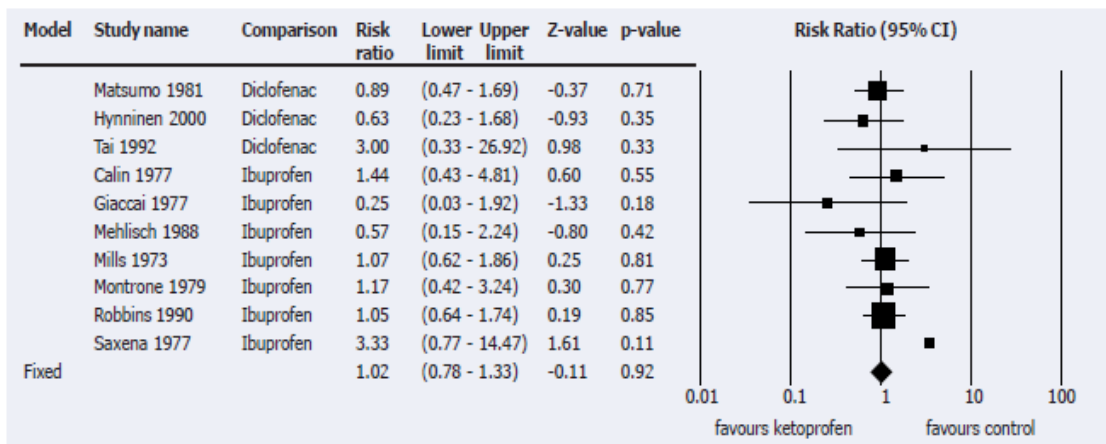
Otros subanálisis confirman que ketoprofeno no fue significativamente diferente ya sea a diclofenaco (RR=0.86; 95% IC, 0.51 – 1.45; p= 0.58) o ibuprofeno (RR=1.08; 95% IC, 0.79 – 1.48; p=0.65) para todos los puntos estimados. La heterogeneidad para las medidas de seguridad analizadas no fue estadísticamente significativa para todo el meta-análisis. Los hallazgos de este meta-análisis demostraron que la seguridad y

³¹ Ketoprofen. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

³² SarziPuttini P, Atzeni F, Lanata L, et al. Safety of ketoprofen compared with ibuprofen and diclofenac: a systematic review and meta-analysis. Trends Med 2014; 14:17-26.

tolerabilidad de ketoprofeno administrado via oral en los pacientes tratados para dolor moderado a severo es similar a ibuprofeno y/o diclofenaco.

Figure 2. Meta-analysis of relative risk of having an adverse event: risk ratio of ketoprofen vs ibuprofen/diclofenac. Data represented by Forest plot showing risk ratio and 95% confidence intervals.



CASTELLSAGUE J., (2012)³³

El objetivo del estudio fue conducir una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales para proveer riesgos relativos (RR) de complicaciones gastrointestinales altas (UGIC) asociadas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) individuales, incluyendo inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2.

Identificaron estudios de cohortes y caso-control en la base de datos MEDLINE publicados entre el 1 de Enero 1980 y 31 de Mayo 2011, encontrándose 2984 artículos y 59 fueron seleccionados. Después de una revisión de la información resumida, 28 estudios cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en el meta-análisis.

Los resultados muestran el riesgo relativo (RR) agrupado que varían entre 1.43 (95% IC; 0.65 – 3.15) para aceclofenaco hasta 18.45 (95% IC; 10.99 – 30.97) para azapropazona. Para los siguientes medicamentos los RR fueron: ibuprofeno (RR 1.84; 95% IC, 1.54 – 2.20), diclofenaco (RR 3.34; 95% IC, 2.79 – 3.99), ketoprofeno (RR 3.92; 95% IC, 2.70 – 5.69), naproxeno (RR 4.10; 95% IC, 3.22 – 5.23), indometacina (RR 4.14; 95% IC, 2.91 – 5.90).

Los resultados confirman la variabilidad de los RRs entre AINEs individuales, observándose que los RRs más bajos fueron para el uso de aceclofenaco, celecoxib e ibuprofeno, y los más altos para el uso de piroxicam, ketorolaco y azapropazona. Los RRs intermedios entre aproximadamente 2 y 4 fueron observados para el resto de AINEs. El uso de dosis altas de AINEs individuales fueron asociados con aproximadamente un incremento de 2 a 3 veces el RR para UGIC comparado con el uso de dosis medias-bajas.

³³ Castellsague J., Rivera Guardia N., Calingaert B., Varas Lorenzo C., FourrierReglat A., et al., Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project), Drug Saf 2012; 35 (12): 1127-1146.

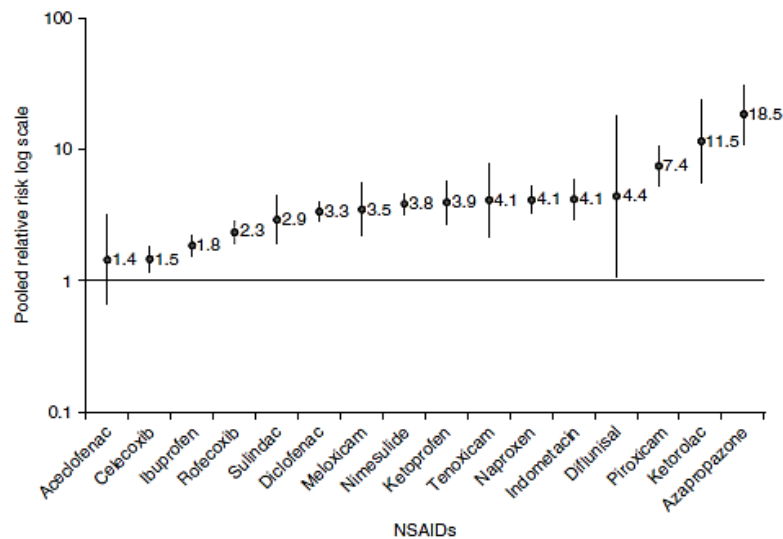


Fig. 2. Pooled relative risks and 95% CIs of upper gastrointestinal complications associated with the use of individual NSAIDs. Vertical bars denote 95% CIs.

MASSO E (2010)³⁴

El objetivo de la revisión sistemática fue evaluar el riesgo de sangrado gastrointestinal alto/perforación entre usuarios de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analizar la correlación entre este riesgo y el grado de inhibición de ciclooxigenasa 1 (COX1) y COX2 in vitro. En la revisión sistemática de estudios observacionales fueron incluidos nueve estudios, dos fueron estudios de cohorte, tres fueron caso control anidado, y cuatro fueron estudios de caso-control.

Los resultados muestran que los riesgos relativos (RR) estimados fueron:

- Naproxeno: RR=5.63 (95% IC; 3.83-8.28)
- Ketoprofeno: RR=5.57 (95% IC; 3.94-7.87)
- Indometacina: RR=5.40 (95% IC; 4.16-7.00)
- Diclofenaco: RR=3.98 (95% IC; 3.36-4.72)

El riesgo de sangrado gastrointestinal alto/perforación varía entre AINEs individuales a las dosis comúnmente usadas en la población general. Las drogas que tienen vida media prolongada o formulación de liberación lenta y/o son asociadas con inhibición coincidente de ambas isoenzimas COX se encuentran asociadas con un gran riesgo de sangrado gastrointestinal alto/perforación.

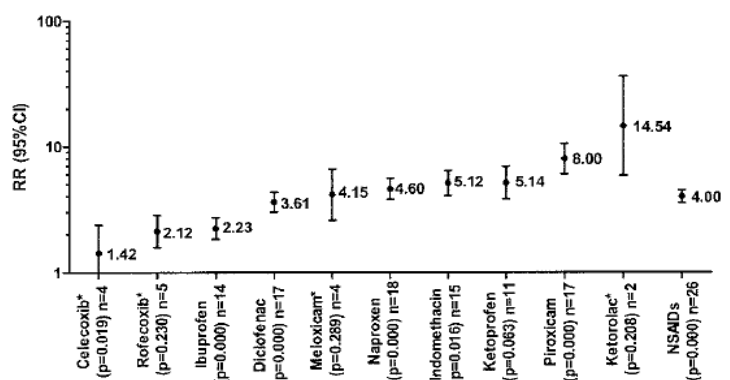


Figure 1. Pooled estimates of the relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI) of upper gastrointestinal bleeding/perforation associated with the use of individual nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and total NSAID use from published studies since 1990. P values are for the heterogeneity test results; n values are the number of studies. * = reported in studies published after 2000.

³⁴ Massó E., Patrignani P., Tacconelli S., y García L., Variability Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 62, No. 6, June 2010, pp 1592–1601.

LEWIS S.C., (2002)³⁵

Realizaron un meta-análisis de datos de pacientes individuales a partir de tres estudios retrospectivos caso-control usando datos similares de protocolos que fue llevado a cabo en hospitales en Cataluña, Inglaterra, Escocia y Suecia, fueron estudiados 2472 casos de hemorragia digestiva alta y 5877 controles. La principal medida de resultado fueron los riesgos asociados con antiinflamatorios no esteroideos no aspirina (NANSAIDs) de acuerdo a las dosis usadas y el periodo de tiempo durante el cual se administró.

Ibuprofeno mostró el Odds ratio más bajo (OR=1.7; 95% IC, 1.1 – 2.5), seguido de diclofenaco (OR=4.9; 95% IC, 3.3 - 7.1), indometacina (OR=6.0; 95% IC, 3.6 – 10.0), naproxeno (OR=9.1; 95% IC, 6.0 – 13.7), piroxicam (OR=13.1; 95% IC, 7.9 – 21.8), y ketoprofeno (OR=34.9; 95% IC, 12.7 – 96.5).

Se observaron relaciones dosis respuesta con aumento de riesgos de cuatro a ocho veces dentro de los rangos de dosis utilizados convencionalmente para todos, excepto para el ketoprofeno ya que los números eran muy pocos para permitir el análisis de dosis.

El riesgo de hemorragia digestiva alta con NANSAIDs varía 20 veces dependiendo del fármaco, y de tres a siete veces dependiendo de la dosis elegida. El riesgo es máximo durante la primera semana y disminuye posteriormente. Paracetamol no es asociado con hemorragia digestiva alta en cualquier dosis y debería ser la primera línea analgésica siempre que sea posible.

Table 3 Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CI) of serious upper gastrointestinal bleeding with individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen.

Drug	Level	Cases	Controls	OR (95% CI) (*)
Paracetamol	Not taken	1794	4564	1.0
	Taken	487	787	1.2 (1.1, 1.5)
Diclofenac	Not taken	2202	5281	1.0
	Taken	79	70	4.9 (3.3, 7.1)
Ibuprofen	Not taken	2228	5246	1.0
	Taken	53	105	1.7 (1.1, 2.5)
Indomethacin	Not taken	2223	5316	1.0
	Taken	58	35	6.0 (3.6, 10.0)
Ketoprofen	Not taken	2242	5346	1.0
	Taken	39	5	34.9 (12.7, 96.5)
Naproxen	Not taken	2180	5303	1.0
	Taken	101	48	9.1 (6.0, 13.7)
Piroxicam	Not taken	2205	5322	1.0
	Taken	76	29	13.1 (7.9, 21.8)

(*) All odds ratios are relative to nonuse of any NANSAID or aspirin. All odds ratios are adjusted for use of aspirin use of anticoagulants, smoking, and history of UGI problems.

LYNETTE D (1996)³⁶

Realizaron una revisión sistemática de estudios epidemiológicos controlados que encontraron una relación entre el uso de drogas y la admisión al hospital por hemorragia o perforación con el objetivo de comparar el riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales serias reportadas con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Doce estudios cumplieron con los criterios de inclusión, 11 proporcionaron datos comparativos con ibuprofeno y otras drogas. Ibuprofeno fue ubicado con el riesgo más bajo, el riesgo relativo agrupado calculado con la exposición a ibuprofeno fue usado como referencia.

³⁵ Lewis S., Langman M., Laporte JR., Matthews J., Rawlins M., Wiholm BE., 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.

³⁶ Lynette D., Lim LY., García L., Perez S., Carzon J., Variability in risk of gastrointestinal complications with individual Non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis, *BMJ* 1996; 312:1563-6.

Los resultados muestran lo siguiente:

- Ibuprofeno fue asociado con el riesgo más bajo, seguido por,
- Diclofenaco: RR=1.8; 95% IC, 1.4-2.3; p=0.778,
- Naproxeno: RR=2.2; 95% IC, 1.7-2.9; p=0.131,
- Indometacina: RR=2.4; 95% IC, 1.9-3.1; p=0.488,
- Ketoprofeno: RR=4.2; 95% IC, 2.7-6.4; p=0.258

Table 1—Comparison of comparative toxicity of range of drugs with use of ibuprofen as reference for calculating relative risks

Comparator	No of studies	Pooled relative risk	95% Confidence interval for pooled relative risk	P value (heterogeneity)
Ibuprofen	—	1.0†	—†	—†
Fenoprofen	2	1.6	1.0 to 2.5	0.310
Aspirin	6	1.6	1.3 to 2.0	0.885
Diclofenac	8	1.8	1.4 to 2.3	0.778
Sulindac	5	2.1	1.6 to 2.7	0.685
Diffunisal	2	2.2	1.2 to 4.1	0.351
Naproxen	10	2.2	1.7 to 2.9	0.131
Indomethacin	11	2.4	1.9 to 3.1	0.488
Tolmetin	2	3.0	1.8 to 4.9	0.298
Piroxicam	10	3.8	2.7 to 5.2	0.087
Ketoprofen	7	4.2	2.7 to 6.4	0.258
Azapropazone	2	9.2	4.0 to 21.0	0.832

† Reference category for calculating relative risk.

c. ESTUDIOS

LAPI F., (2016)³⁷

Realizaron un análisis de casos-controles anidado en una cohorte de pacientes con artrosis entre 2002 y 2011 quienes fueron tratados recientemente con uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) excluyendo aspirina, el objetivo del estudio fue determinar si el uso de AINEs se encuentra asociado con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares en Italia.

Todos los pacientes fueron seguidos desde la primera prescripción de AINES hasta la primera ocurrencia de los siguientes eventos: diagnósticos de accidente cerebrovascular isquémico (ACV/TIA o ACV hemorrágico), diagnóstico de cáncer, muerte. Dentro de una cohorte de 29 722 pacientes (≥40 años), 1 566 casos (1546 emparejados con controles) fueron identificados (tasa incidencia = 11/1000 personas-año).

Entre los AINEs individuales, diclofenaco y ketoprofeno fueron las moléculas que estuvieron asociadas significativamente con una tasa incrementada de eventos cerebrovasculares (OR=1.53; IC 95%, 1.04-2.24; OR=1.62; IC 95%, 1.02-2.58, respectivamente). El evento más frecuente fue ACV hemorrágico después del uso de ketoprofeno (OR=2.09; 95% IC, 1.05-4.15). Diclofenaco y ketoprofeno parecen aumentar el riesgo de eventos cerebrovasculares.

³⁷ Lapi F., Piccinni C., Simonetti M., Levi M., Lora P., et al., Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study, Intern Emerg Med (2016) 11:49–59.

WEN-YISAHU., (2012)³⁸

Llevaron a cabo un estudio caso-crossver usando la base de datos de reclamos del Seguro Nacional de Salud de Taiwan, identificando pacientes con nuevos infartos agudos de miocardio (IMA) hospitalizados en 2006. Los días 1-30 y 91-120 días previos a la admisión fueron definidos como caso y periodo de control emparejado para cada paciente. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) durante el respectivo periodo fue comparado usando regresión logística condicional y ajustada por el uso de co-medicaciones.

Los resultados mostraron 8354 nuevos pacientes hospitalizados con IMA que cumplieron con los criterios del estudio. 14 AINEs orales y 3 parenterales fueron seleccionados. Los resultados mostraron que ketorolaco fue asociado con el riesgo más alto de IMA, entre tanto los AINEs orales y parenterales, los ORs fueron 2.02 (1.00-4.09) y 4.27 (2.9-6.29) respectivamente.

- Ibuprofeno v.o.: RR=1.45 (95%; 1.19-1.76)
- Diclofenaco v.o.: RR=1.29 (95%; 1.13-1.47)
- Diclofenaco parenteral: RR=1.88 (95%; 0.95-3.75)
- Naproxeno v.o.: RR=1.26 (95%; 0.88-1.81)
- Indometacina v.o.: RR=1.22 (95%; 0.82-1.83)
- Ketoprofeno v.o.: RR=1.17 (95%; 0.64-2.11)
- Ketoprofeno parenteral: RR=2.34 (95%; 1.31-4.19)

Table 2 Risk of new AMI hospitalization associated with current use of COX-2 selective and non-selective NSAIDs

	Number of patients exposed to the drug during			Crude		Adjusted		OR [§]	95%CI
	study period	case period but not control period	control period but not case period	OR*	95%CI	OR*	95%CI		
Oral									
celecoxib	210	81		55	1.47 1.05 - 2.07	1.42	0.99 - 2.04	1.36	0.95 - 1.96
non-selective NSAIDs									
ketorolac	76	43		11	3.91 2.02 - 7.58			2.02	1.00 - 4.09
flurbiprofen	129	54		29	1.86 1.19 - 2.92			1.71	1.06 - 2.74
ibuprofen	755	278		178	1.56 1.29 - 1.89			1.45	1.19 - 1.76
sulindac	242	93		61	1.53 1.10 - 2.11			1.44	1.02 - 2.03
diclofenac	1,731	624		421	1.48 1.31 - 1.68			1.29	1.13 - 1.47
acemetacin	349	136		93	1.46 1.12 - 1.90			1.28	0.96 - 1.70
naproxen	231	78		56	1.39 0.99 - 1.96			1.26	0.88 - 1.81
piroxicam	259	94		76	1.24 0.91 - 1.67			1.25	0.92 - 1.70
indomethacin	184	67		44	1.52 1.04 - 2.23			1.22	0.82 - 1.83
ketoprofen	70	28		22	1.27 0.73 - 2.23			1.17	0.64 - 2.11
mefenamic acid	1,070	370		294	1.23 1.08 - 1.47			1.16	0.98 - 1.36
meloxicam	327	106		96	1.10 0.84 - 1.46			0.97	0.73 - 1.30
tiaprofenic acid	92	31		28	1.11 0.66 - 1.85			0.91	0.52 - 1.57
ns-NSAIDs overall	3,573	1,175		768	1.53 1.40 - 1.68	1.42	1.29 - 1.56		
Parenteral									
ketorolac	364	245		35	6.99 4.91 - 9.96			4.27	2.90 - 6.29
ketoprofen	125	69		20	3.45 2.10 - 5.68			2.34	1.31 - 4.19
diclofenac	70	34		12	2.83 1.47 - 5.46			1.88	0.95 - 3.75
Parenteral NSAIDs overall	455	330		65	5.08 3.89 - 6.62	3.35	2.50 - 4.47		

OR = odds ratio; 95%CI = 95% confidence interval; ns-NSAIDs = non-selective NSAIDs

* Crude analysis for oral drug users excluded those ever used parenteral drugs during study period; same exclusion of oral drugs use for parenteral users.

+ Conditional logistic regression for all patients of celecoxib, oral ns-NSAIDs overall, and parenteral ns-NSAIDs overall and adjusted for potential time-varying confounding variables of all discordant use of antihypertensive agents, angiotensin converting enzyme inhibitors or aldosterone receptor blockers, calcium channel blockers, statins, insulin, sulfonyleurea, thiazolidinedione, and aspirin between case and control period.

§ Conditional logistic regression for all 17 drugs included in one model with adjustment of above mentioned time-varying confounding variables.

³⁸ Wen-Yi Shau, Hsi-Chieh Chen, Shu-Ting Chen, Hsu-Wen Chou, Chia-Hsueh Chang, Chuei-Wen Kuo and Mei-Shu Lai., Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence, BMC Cardiovascular Disorders 2012, 12:4.

CONFORTI A., (2001)³⁹

Realizan una revisión de los datos obtenidos de la base de datos del sistema de reporte de Veneto Trentino, el principal contribuyente al sistema de vigilancia espontáneo Italiano, con el objetivo de analizar y comparar las reacciones adversas asociadas con el uso de nimesulida con los asociados con diclofenaco, ketoprofeno y piroxicam, reportados espontáneamente en el norte de Italia.

Durante el periodo de estudio, 10608 reportes describieron 16571 reacciones adversas; encuentran 207 casos de nimesulida, 187 para diclofenaco, 174 para ketoprofeno y 137 para piroxicam. El análisis de los casos reportados reveló perfiles de toxicidad diferentes para los cuatro fármacos. Respecto a las reacciones gastrointestinales se encontró 21.2% para diclofenaco, 21.7% para ketoprofeno y 18.6% para piroxicam.

Table III. Toxicity profiles of nimesulide, diclofenac, ketoprofen and piroxicam: number of reports (%) according to body system

Organ or system	Nimesulide	Diclofenac	Ketoprofen	Piroxicam
Skin and appendages ^a	136 (48.7)	108 (37.5)	125 (50.2)	92 (47.4)
Gastrointestinal system ^a	29 (10.4)	61 (21.2)	54 (21.7)	36 (18.6)
Body as a whole (general disorders)	27 (9.7)	31 (10.8)	22 (8.8)	17 (8.8)
Urinary system	21 (7.5)	14 (4.9)	6 (2.4)	10 (5.2)
Respiratory system ^a	5 (1.8)	12 (4.2)	17 (6.8)	2 (1.0)
Cardiovascular system	9 (3.2)	11 (3.8)	7 (2.8)	5 (2.6)
Central and peripheral nervous system	10 (3.6)	12 (4.2)	2 (0.8)	7 (3.6)
Psychiatric	9 (3.2)	10 (3.5)	2 (0.8)	8 (4.1)
Haematological	8 (2.9)	8 (2.8)	4 (1.6)	5 (2.6)
Metabolic and nutritional	8 (2.9)	6 (2.1)	1 (0.4)	3 (1.5)
Vision	5 (1.8)	4 (1.4)	1 (0.4)	5 (2.6)
Liver and biliary system	8 (2.9)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.5)
Application site		3 (1.0)	4 (1.6)	
Musculoskeletal system	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.8)	2 (1.0)
Reproductive	1 (0.4)	3 (1.0)		1 (0.5)
Collagen	1 (0.4)		1 (0.4)	
Total	279 (100)	288 (100)	249 (100)	194 (100)

a Significant differences (χ^2 test, $p < 0.02$) among the drugs in the reports implicating this organ system versus the other reports.

TARKKILAP., (1999)⁴⁰

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que compara el efecto analgésico y ahorro de opoide de tres antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) intravenosos comparados con placebo en 80 pacientes adultos después de una cirugía de tonsilectomía electiva. Después de la inducción de anestesia los pacientes recibieron ketoprofeno 100mg, diclofenaco 75mg o ketorolaco 30mg por infusión i.v. en 30 minutos. Los pacientes en el grupo placebo recibieron solución salina. Durante el estudio no se reportan efectos adversos serios.

Table 2 Adverse reactions during the study (number of patients (%)). Three patients (two in the placebo group and one in the ketorolac group) were excluded because of postoperative bleeding. No significant differences between groups

	Placebo	Ketoprofen	Diclofenac	Ketorolac
Nausea	8 (44)	10 (50)	11 (55)	9 (47)
Vomiting	5 (28)	6 (30)	5 (25)	5 (26)
Itching	4 (22)	4 (20)	1 (5)	4 (21)
Pain at the injection site	9 (50)	12 (60)	7 (35)	9 (47)
Urinary problems	3 (17)	1 (5)	—	3 (16)
Skin rash	1 (6)	1 (5)	—	—
Headache	8 (44)	7 (35)	5 (25)	6 (32)
Earache	7 (39)	8 (40)	7 (35)	7 (37)
Stomach ache	2 (11)	3 (15)	4 (20)	2 (11)

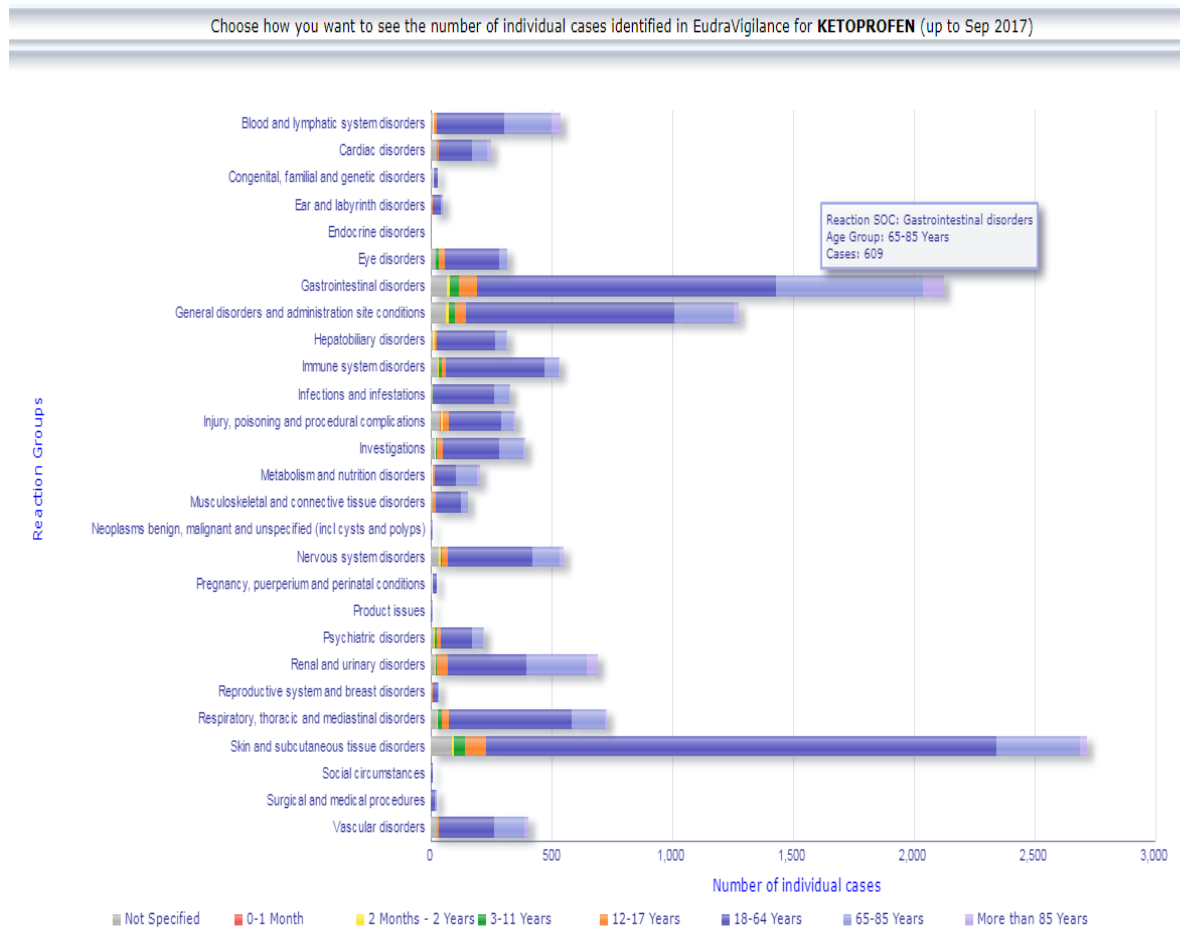
³⁹ Conforti A., Leone R., Moretti U., Mozzo F, Velo G., Adverse Drug Reactions Related to the Use of NSAIDs with a Focus on Nimesulide, Drug Safety 2001; 24 (14): 1081-1090.

⁴⁰ Tarkkila P., Saarnivaara L., Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults?. BJA: British Journal of Anaesthesia, Volume 82, Issue 1, 1 January 1999, Pages 56–60, <https://doi.org/10.1093/bja/82.1.56>

d. AGENCIAS REGULADORAS

EUDROVIGILANCIA⁴¹

En la base de datos de Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta abril del 2017 se reportaron 7072 casos de sospecha de reacciones adversas asociados a KETOPROFENO, divididos de la siguiente forma:



Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴²

Las reacciones adversas asociadas a ketoprofeno desde el año 1974 hasta 2017, señalan un total de 26211 registros con un total de 35204 reacciones adversas:

⁴¹ KETOPROFENO. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Disponible en: http://www.adrreports.eu/es/search_subst.html#

⁴² WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



Adverse drug reactions Adverse drug reactions	N°
Skin and subcutaneous tissue disorders	11412
Gastrointestinal disorders	8373
General disorders and administration site conditions	3531
Nervous system disorders	1529
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1419
Eye disorders	1092
Renal and urinary disorders	1067
Blood and lymphatic system disorders	980
Immune system disorders	959
Vascular disorders	748
Investigations	625
Hepatobiliary disorders	578
Infections and infestations	517
Psychiatric disorders	493
Cardiac disorders	413
Injury, poisoning and procedural complications	391
Musculoskeletal and connective tissue disorders	301
Metabolism and nutrition disorders	278
Ear and labyrinth disorders	248
Reproductive system and breast disorders	98
Congenital, familial and genetic disorders	42
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	35
Neoplasms benign, malignant and unspecified incl	18
Surgical and medical procedures	18
Endocrine disorders	15
Product issues	15
Social circumstances	9
total	35204

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. COSTOS

MIGRAÑA

Medicamento	Dosis	Precio unidad	Precio tratamiento/día	Diferencia de costos
Ketoprofeno 100mg tableta	50-100mg 2v/d	0.6 ⁴³	1.2	
Diclofenaco 50mg tableta	50mg 3v/d	0.5 ⁴⁴	1.5	-0.3
AAS 500mg tableta	300-600mg c/4-6 h	0.27 ⁴⁵	1.35	+0.15
Ibuprofeno 400mg tableta	400-800mg c/4-6h	0.05 ⁴⁶	0.4	+0.8
Naproxeno 550mg tableta	250-500mg 2v/di	0.12 ⁴⁷	0.24	+0.96

DOLOR AGUDO

Medicamento	Dosis	Precio unidad	Precio tratamiento/día	Diferencia de costos
Ketoprofeno 100mg/2mL inyectable	200mg/24h	1.1 ⁴⁸	2.2	
Diclofenaco 75mg/3mL inyectable	150mg/24h	0.25 ⁴⁹	0.75	+1.45

⁴³ Observatorio Precios de Medicamentos. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/#>

⁴⁴ Observatorio Precios de Medicamentos. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/#>

⁴⁵ Observatorio Precios de Medicamentos. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/#>

⁴⁶ Observatorio Precios de Medicamentos. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/#>

⁴⁷ Observatorio Precios de Medicamentos. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/#>

⁴⁸ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). INMP 2015. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

⁴⁹ Observatorio Precios de Medicamentos. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/#>

**X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. AGENCIAS REGULADORAS**

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	AIFA ⁵⁰ IM	AEMPS ⁵¹ IM	ANSM ⁵² IV
Ketoprofeno 100mg Inyectable	Tratamiento sintomático de episodio doloroso agudo en curso de una afección inflamatoria del aparato musculoesquelético.	<ul style="list-style-type: none"> Artritis reumatoide. Artrosis. Espondilitis anquilosante. Episodio agudo de gota. La forma inyectable está especialmente indicada, en el tratamiento de ataque de los cuadros agudos con predominio del dolor. 	<p>Son limitados, en adultos (mayores de 15 años), a:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento del dolor postoperatorio, Tratamiento de ataques de cólicos nefríticos.
MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	ANSM ⁵³	MHRA ⁵⁴	CANADA ⁵⁵
Ketoprofeno 100mg Tableta	<p>Son limitados, en adultos (mayores de 15 años), a:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento sintomático prolongado: reumatismo inflamatorio crónico, poliartritis reumatoide, espondilitis anquilosante; de ciertas artrosis dolorosas e invalidantes. Tratamiento sintomático de corta duración: reumatismos abarticulares tales como periartritis escapulo humerales, tendinitis, bursitis, artritis microcristalina, artrosis, lumbalgias, radiculopatías, afecciones agudas postraumáticas benignas del aparato locomotor. 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, trastornos periarticulares y articulares agudos, fibrositis, espondilitis cervical, dolor lumbar, dolor musculoesquelético y dismenorrea. Ketoprofeno reduce el dolor articular y la inflamación, facilita el incremento de la movilidad e independencia funcional. 	<ul style="list-style-type: none"> En el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y osteoartritis. Tratamiento de dismenorrea primaria así como para el alivio de dolor agudo leve a moderado asociado con trauma musculotendinoso, postoperatorio o dolor postparto.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)⁵⁶

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluido el medicamento ketoprofeno 100mg tableta ni ketoprofeno 100mg inyectable.

⁵⁰ Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Ketoprofene Eurogenerici 100 mg/2,5 ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare® (Ketoprofeno) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>

⁵¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Orudis 100 mg solución inyectable® (Ketoprofeno) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

⁵² Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). KETOPROFENEMACOPHARMA 100 mg, solution pour perfusion® (Ketoprofeno) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

⁵³ Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). KETOPROFENERANBAXY 100 mg, comprimé pelliculé® (Ketoprofeno) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

⁵⁴ Regulating Medicines and Medical Devices (MHRA). Ketoprofen Capsules BP 100mg® (Bortezomib) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/>

⁵⁵ Health Canada RHODIS® EC50 mg, 100 mg Enteric-Coated Tablets® (Ketoprofeno) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

⁵⁶ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Junio 2017]; URL disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1



c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES (PNUME)⁵⁷

En el PNUME, no se encuentra incluido el medicamento ketoprofeno 100mg tableta ni ketoprofeno 100mg inyectable.

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Ketoprofeno 100mg tableta y 100mg inyectable para las indicaciones solicitadas (dolor agudo y dolor en crisis migrañosa), el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que no muestra mayor eficacia y/o seguridad que las alternativas consideradas en el PNUME.

⁵⁷ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: Octubre 2017