

PARECOXIB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DOLOR AGUDO POSQUIRÚRGICO O POSTRAUMA, CON RESTRICCIÓN DE LA VÍA ORAL
EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD – SEPTIEMBRE DE 2017

Autores¹: Arroyave Claudia Lucía, Arango Vélez Elkin Fernando, Zuleta John Jairo, Restrepo María Victoria, Lopera Antonio José, Zuluaga Héctor, Pachón Grajales Inés Elena, Botero Juan Pablo.

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con dolor agudo posquirúrgico o postrauma que no pueden recibir vía oral, requieren alternativas analgésicas por vía parenteral debido a los eventos adversos que se presentan con los tratamientos convencionales con anti-inflamatorios no esteroideos no selectivos o con opiodes.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad del parecoxib en el tratamiento de los pacientes con dolor agudo posquirúrgico y postrauma que no pueden recibir sustancias por vía oral.

Metodología: Se tuvieron en cuenta revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos con asignación al azar (ECA) y evaluaciones de tecnologías en salud. La definición de desenlaces y las recomendaciones, se hicieron de acuerdo al GRADE. Las búsquedas se realizaron en Pubmed, Embase, CINHALL, Cochrane Library, Trip Database y otras bases de datos de evaluación de tecnologías.

Resultados: Se incluyeron cinco meta-análisis y un estudio económico. El parecoxib fue superior al placebo para mejora la percepción de dolor luego de procedimientos quirúrgicos con una menor incidencia de fiebre y cefalea. En niños este medicamento no reduce el dolor en una magnitud clínicamente significativa al compararlo con opiodes (morfina y fentanyl). Aun existe incertidumbre de la eficacia del parecoxib vs analgesia estándar para el manejo del dolor en pacientes adultos con dolor agudo posquirúrgico o postrauma.

Conclusión y recomendación: Se recomienda no usar el parecoxib en el tratamiento de los pacientes con dolor agudo posquirúrgico o postrauma, debido a que la evidencia existente es insuficiente para avalar su uso. (Recomendación débil)

Palabras claves: parecoxib, dolor posoperatorio, dolor agudo posoperatorio, dolor perioperatorio

Keywords: parecoxib, postoperative pain, acute postoperative pain, perioperative pain

¹ Integrantes del Comité de Evaluación de Tecnologías Médicas en Salud. Hospital Pablo Tobón Uribe. Calle 78B No.69-240, Medellín, Colombia. Disponible en: <http://www.hptu.org.co/hptu/es/nosotros/320-comite-de-evaluacion-de-tecnologias-medicas>. Dirección de contacto: efarango@hptu.org.co

INTRODUCCIÓN

En el medio hospitalario uno de los síntomas más frecuentes que padecen los pacientes es el dolor agudo, el cual se deriva en una gran proporción de los procedimientos quirúrgicos y de los traumas que se presentan en las actividades de la vida diaria y el trabajo.^{1,2}

El dolor agudo es producto del daño tisular, lo que lleva al inicio el proceso de reparación mediante la inflamación, la que se da por la activación de la enzima ciclo-oxigenasa 2 (COX2), encargada de la producción de prostanoïdes proinflamatorios, que explican la aparición del dolor y la fiebre.^{1, 3, 4} Estos síntomas pueden llevar a que los pacientes sufran y requieran mayores estancias hospitalarias, afectando la percepción de calidad de vida e incrementa los costos de la atención médica.⁵

Por lo anterior, a estos pacientes se les debe ofrecer un manejo oportuno, eficaz y seguro del dolor agudo con el fin de evitar el sufrimiento tanto de estos como de sus familias.¹ A pesar de que se tiene clara la importancia de reducir el dolor, la Organización Mundial de la Salud (OMS) afirma que los médicos abordan y tratan de forma inadecuada a las personas con este síntoma, debido a que subestiman su importancia.^{2, 6, 7}

Se sabe que los pacientes con dolor agudo, hasta el 18% mejoran con placebo y uno de cada dos (50%) no mejora adecuadamente con el tratamiento con analgésicos.^{1, 8} Además, a las personas que se someten a procedimientos quirúrgicos, se recomienda suministrarles analgesia de rescate sino mejoran luego de una hora de haber iniciado el tratamiento, por lo que se debe tener en cuenta que

una mejoría clínicamente significativa en la percepción de dolor es cuando este se reduce al menos el 50% con respecto al valor inicial.¹

El tratamiento analgésico para los pacientes con dolor agudo posquirúrgico, se recomienda sea multimodal, es decir, usar una o más estrategias analgésicas con el fin de mejorar la calidad de la atención, reducir los eventos adversos y acortar la estancia hospitalaria.^{1, 4, 9, 10} Dentro de las intervenciones se encuentran los medicamentos opioides, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los co-analgésicos (lidocaína, dexametasona, ketamina y bloqueos nerviosos).²

El uso de los medicamentos opioides se puede acompañar de eventos adversos importantes como la sedación, la constipación, la retención urinaria, el mareo, el prurito, la cefalea y la depresión respiratoria; así mismo, los AINE pueden llevar a úlcera gástrica, hemorragia y daño renal,^{3, 4, 11-13} lo que hace que se requiera buscar alternativas de manejo para las personas con dolor agudo posquirúrgico o postrauma, especialmente en aquellos que no pueden recibir sustancias por vía oral, situación en la que el parecoxib puede ser una alternativa importante y llevó a que se realizara esta evaluación de tecnologías en salud (ETS).^{1, 11, 14}

Con esta ETS se pretenden responder las siguientes preguntas:

En pacientes con dolor agudo posquirúrgico o postrauma, el tratamiento con Parecoxib vs. el tratamiento analgésico convencional:

1. ¿Disminuye la percepción de dolor (posquirúrgico o postrauma)?

2. ¿Reduce la incidencia de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento (hemorragias)?
3. ¿Aminora la incidencia de eventos adversos totales?
4. ¿Reduce el consumo de opioides?
5. ¿Disminuye la proporción de pacientes que requieren medicación de rescate?
6. ¿Incrementa el tiempo hasta el uso de la medicación de rescate?

METODOLOGÍA

Se tuvieron en cuenta revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios clínicos controlados con asignación aleatoria (ECA), evaluaciones de tecnologías, guías de práctica clínica y ECA que incluyeran pacientes con dolor agudo posoperatorio o postrauma, donde compararan la aparición de los desenlaces críticos e importantes con el uso de parecoxib vs. terapia analgésica convencional (opioides, AINES no selectivos).

La definición de desenlaces se realizó por consenso entre los expertos en el tema y los investigadores, con base en la recomendación del grupo GRADE.¹

Desenlaces críticos: 1). Percepción de dolor agudo (posquirúrgico o postrauma); 2). Incidencia de eventos adversos graves (hemorragias). Desenlaces importantes: 1). Frecuencia de eventos adversos totales. Desenlaces no importantes: 1). Consumo de opioides; 2). Proporción de uso de medicación analgésica de rescate; 3). Tiempo hasta el uso de la medicación analgésica de rescate.

Las búsquedas se realizaron hasta el 20 de septiembre de 2017, en: PubMed, Embase, CINHAL, Cochrane Library, Trip Database, INAHTA, HTAi, EUnetHTA, CADTH, Health Technology Assessment, University of Otago (New Zaland), INAHTA-

OSTEBA, SIGN, CRD, NGC, NHMRC, NZGG, NICE, ICSI y Clinical Trials. Además, se hizo búsqueda manual.

Las palabras clave fueron: “parecoxib” AND “postoperative pain” OR “acute postoperative pain” OR “perioperative pain”. No hubo límites por estado, sexo o año de publicación. Se incluyeron investigaciones publicados en español o inglés.

RESULTADOS

Se incluyeron cinco meta-análisis y un estudio económico.

Estudios integrativos

Kranke P et al¹¹ (2004) publicaron un meta-análisis donde evaluaron la eficacia y el peligro del parecoxib parenteral (tratamiento o profilaxis) versus intervenciones activas, en pacientes con dolor posoperatorio.

Incluyeron ECA doble ciego de pacientes sometidos a cirugía, en los cuales evaluaron el dolor posoperatorio agudo, luego de intervención con parecoxib parenteral vs placebo u otro analgésico.

Los desenlaces que evaluaron fueron la percepción de dolor (escala tipo likert = excelente, buena, leve, pobre; o una escala visual análoga EVA), y los eventos adversos (proporción de pacientes con al menos un evento).

Las búsquedas las hicieron hasta junio de 2003, en: Central, Medline, Embase, Science Citation Index; además, búsqueda manual.

Realizaron un meta-análisis con un modelo de efectos aleatorios; evaluaron la heterogeneidad entre los estudios con un método gráfico. Calcularon como medidas de resumen el Riesgo Relativo (RR) y el número necesario a tratar (NNT).

Resultados. Incluyeron nueve estudios, todos realizados con personas adultas; en seis de ellos el tratamiento analgésico fue profiláctico (se administró durante la inducción de la anestesia), y en tres las intervenciones se ofrecieron como tratamiento posoperatorio.

Participaron 1738 pacientes, de los cuales 1013 recibieron parecoxib; en el grupo de control activo estuvieron 218 pacientes (morfina 4 mg (n=84), ketorolaco 30-60 mg (n=134)) y placebo 507 participantes. El rango de edad varió entre 18-64 años, con una mayor participación de las mujeres (60,1%; n=1045). En tres de los estudios, a los pacientes les practicaron cirugía de reemplazo de cadera/rodilla, en dos la cirugía fue odontológica, en uno les practicaron histerectomía abdominal y en otro, les realizaron bypass coronario.

La anestesia fue general en cuatro investigaciones, espinal en una, general o espinal en una, general/espinal/regional (un estudio) y local en dos investigaciones. En todas las investigaciones utilizaron la medicación de rescate (AINE u opioide), la cual fue administrada por personal de enfermería o analgesia controlada por el paciente (ACP). La vía de administración de los medicamentos fue venosa en un estudio e intramuscular en 9 investigaciones; en 7 estudios la dosis del parecoxib fue de 20 mg, en nueve fue de 40 mg y solo una investigación administró a los pacientes 80 mg de parecoxib.

En la evaluación global del tratamiento analgésico, la probabilidad de catalogarlo como "bueno/excelente" (parecoxib vs placebo) fue un 40% (RR 1,40; IC_{95%} 1,10 a 1,70) más alto para quienes recibieron parecoxib 40 mg como profilaxis, mientras que no hubo diferencias estadísticamente

significativas para quienes lo recibieron a una dosis de 20 mg (RR 1,42; IC_{95%} 0,91 a 2,24); de otro lado, cuando el parecoxib se suministró como tratamiento, el RR fue de 3,44 (IC_{95%} 1,49 a 7,96) a dosis de 20 mg y de 4,65 (IC_{95%} 2,04 a 10,61) con dosis de 40 mg. El parecoxib profiláctico a una dosis de 40 mg, requiere tratar a 4 pacientes (NNT=4) para que uno de ellos catalogue dicho tratamiento como "bueno/excelente", hallaron valores más bajos con dosis de tratamiento de 20 mg (NNT=2,5) y 40 mg (NNT=1,7). Al comparar parecoxib vs morfina, el RR de calificar el tratamiento como "bueno/excelente" fue 1,43 (IC_{95%} 1,01 a 2,02) y 1,62 (IC_{95%} 1,21 a 2,16) para dosis de 20 y 40 mg de parecoxib, respectivamente. El NNT fue de 5,3 para dosis de 20 mg y 3,7 para 40 mg. Al comparar el parecoxib con ketorolaco parenteral (30-60 mg), la probabilidad de considerar el tratamiento como "bueno/excelente" fue un 15% menor (RR 0,85; IC_{95%} 0,75 a 0,97) en quienes recibieron parecoxib (20 mg) como tratamiento, lo que se acompañó de un NNH de 8,3.

No encontraron diferencias en la incidencia de eventos adversos totales entre el parecoxib y el placebo; la fiebre (RR 0,31; IC_{95%} 0,21 a 0,46) fue menos frecuente con parecoxib, al igual que el dolor de cabeza (RR 0,68; IC_{95%} 0,48 a 0,97); las incidencias de náuseas, vomito, somnolencia, prurito, hipotensión, anemia posoperatoria, constipación o muerte, no mostraron diferencias entre los grupos de intervención.

El único evento adverso que fue menos frecuente con parecoxib vs morfina fue la fiebre (RR 0,27; IC_{95%} 0,12 a 0,62), resultado que se asemejó al compararlo con ketorolaco (RR 0,15; IC_{95%} 0,07 a 0,33); en los demás eventos adversos no hallaron diferencias.

Wei W et al¹⁵ publicaron en 2013 un meta-análisis donde investigaron la eficacia y seguridad de la combinación ACP y parecoxib para efectos analgésicos posoperatorios.

Usaron como criterios de selección: ECA sin diferencias basales entre los grupos de intervención; excluyeron los estudios en los que los pacientes recibieron una sola dosis de parecoxib antes de la ACP o cuando la ACP no se combinó con parecoxib. Las intervenciones que evaluaron fueron ACP más parecoxib (40 mg, 2 veces/día) por menos de tres días vs ACP más solución salina.

Tuvieron como desenlaces la percepción de dolor (escala de evaluación; inefectivo = 0, 1; efectivo = 2, 3) a 24, 48 y 72 horas, y los eventos adversos (vómito, náuseas, depresión respiratoria, prurito, fiebre y cefalea).

Las búsquedas las hicieron hasta enero de 2013, sin restricción por idioma, en las siguientes bases de datos: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Pubmed, Ebsco, Springer y Chinese National Knowledge Infrastructure.

Realizaron un meta-análisis de efectos fijos o aleatorios, de acuerdo al grado de heterogeneidad estadística, la cual cuantificaron con la Q de Cochrane y el Índice de Inconsistencia (I^2). La calidad de los estudios la evaluaron con la Escala de Jadad.

Resultados. Incluyeron siete estudios, con un total de 1207 pacientes (control n=732). La calidad de las investigaciones la catalogaron como buena.

Al comparar ACP más parecoxib (intervención) vs ACP sola (control), encontraron que posprocedimiento, la posibilidad de que los pacientes catalogaran como efectivo el

tratamiento analgésico fue mayor para el grupo de intervención a las 24 horas (RR 1,41; IC_{95%} 1,13 a 1,75), 48 horas (RR 1,25; IC_{95%} 1,16 a 1,36) y 72 horas (RR 1,30; IC_{95%} 1,21 a 1,40).

Los eventos adversos totales fueron menos frecuentes en el grupo con parecoxib (RR 0,64; IC_{95%} 0,54 a 0,75; $I^2=13%$). Además, reportaron una reducción de la aparición de fiebre (RR 0,34; IC_{95%} 0,22 a 0,53) y, náuseas y vómito (RR 0,69; IC_{95%} 0,57 a 0,83) en el grupo de intervención, mientras que en desenlaces como dolor de cabeza, depresión respiratoria y prurito, no hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Lloyd R et al¹ en 2009 publicaron un meta-análisis donde evaluaron la eficacia y los eventos adversos de una sola dosis de parecoxib vs otros tratamientos analgésicos en pacientes con dolor pos-operatorio agudo.

Los criterios de selección fueron el ser ECA doble ciego, con al menos 10 participantes por grupo, mayores de 15 años de edad y con dolor moderado a severo (percepción de dolor >30 mm en una EVA); además, debían comparar la intervención con una dosis de parecoxib contra placebo.

Definieron como desenlaces primarios la percepción de dolor a 6 horas luego del procedimiento quirúrgico (mejoría clínicamente significativa = reducción de al menos el 50%), el tiempo para usar medicación de rescate y la proporción de pacientes que requirieron medicación de rescate. Evaluaron la incidencia de los eventos adversos a las 24 horas posprocedimiento (porcentaje de pacientes con al menos un evento adverso y proporción de abandonos secundarios a estos).

Las búsquedas las realizaron en Cochrane Central Register of

Controlled Trials, Medline, Embase y Oxford Pain Relief Database. No especificaron las fechas de las búsquedas.

Realizaron un meta-análisis de efectos fijos, en el que calcularon estadísticos como el RR, diferencias de medias, NNT y NNH. La heterogeneidad la evaluaron mediante un método visual y la calidad de los estudios con la Escala de Jadad.

Resultados. Incluyeron siete investigaciones con 1446 participantes (grupo control n=732). Con la Escala de Jadad, dos estudios tuvieron un puntaje de 5 y los cinco restantes el puntaje fue de 4, lo que los clasificó como de buena calidad. En seis investigaciones el seguimiento fue a 24 horas y en uno, fue de 12 horas. La dosis de parecoxib más frecuente fue de 20 mg (6 estudios), seguida por la de 40 mg (5 estudios); las dosis de 50 y 100 mg, la evaluaron en un estudio cada una de ellas. La vía de administración del medicamento fue venosa en 5 investigaciones. El procedimiento quirúrgico que realizaron fue: histerectomía abdominal (3 estudios), cirugía odontológica (3 estudios) y reemplazo de rodilla (1 estudio).

El aplicar el parecoxib por vía intramuscular (20 mg: RR 14,82; IC_{95%} 4,77 a 46,06; I² 0,0% - 40 mg: RR 4,56; IC_{95%} 2,71 a 7,69; I²=76,0%) o intravenosa (20 mg: RR 3,88; IC_{95%} 2,61 a 5,75; I²=76,0% - 40 mg: RR 3,51; IC_{95%} 2,39 a 5,16; I²=49,0%), llevó a reducción de la percepción del dolor de al menos el 50% de los valores iniciales. Así mismo, independientemente de la vía de administración del medicamento, este aumenta la probabilidad de reducir el dolor (20 mg: RR 5,11; IC_{95%} 3,51 a 7,43; I²=79,0% - 40 mg: RR 3,89; IC_{95%} 2,85 a 5,31; I²=53,0%). El NNT para lograr que un paciente mejore su

percepción de dolor, fue de 2,4 (IC_{95%} 2,1 a 2,8) para una dosis de parecoxib de 20 mg y de 2,2 (IC_{95%} 1,9 a 2,6) para una dosis de 40 mg.

Cuando evaluaron la proporción de pacientes que requirieron medicación de rescate a las 24 horas posintervención, hallaron que el parecoxib vs placebo, llevó que menos pacientes tuvieran dicho desenlace (20 mg: RR 0,85; IC_{95%} 0,80 a 0,91; I²=55,0% - 40 mg: RR 0,71; IC_{95%} 0,64 a 0,79; I²=88,0%). Además, el tiempo promedio hasta el uso de la medicación de rescate fue de 6,9 horas para quienes recibieron parecoxib 20 mg vs 1,6 horas en el grupo placebo; y de 10,6 horas en el grupo parecoxib 40 mg vs 2,0 horas en los que recibieron placebo.

Los investigadores no hallaron diferencias en la incidencia de los eventos adversos totales entre parecoxib y placebo (20 mg: RR 1,04; IC_{95%} 0,89 a 1,22; I²=0,0% - 40 mg: (RR 1,03; IC_{95%} 0,88 a 1,21; I²=0,0%).

En 2009 Villasís-Keever M et al,² publicaron un meta-análisis cuyo objetivo fue determinar la efectividad y seguridad del parecoxib en el tratamiento del dolor agudo en pacientes con algún tipo de cirugía ortopédica.

Incluyeron ECA con pacientes con dolor posquirúrgico agudo, sin restricción por tipo de paciente, dosis y tiempo de administración. Excluyeron estudios que combinaran parecoxib más otro analgésico o que el comparador fuera valdecoxib. La intervención fue parecoxib y los controles fueron placebo, morfina, ketorolaco u otro analgésico.

Usaron como desenlaces de beneficio la evaluación global del medicamento por los pacientes, la percepción de la intensidad del dolor a las 24 y 48 horas

posintervención y, la proporción de pacientes con medicación de rescate; definieron como eventos adversos los siguientes: náuseas, vómito, mareo, somnolencia, cefalea, prurito, fiebre, taquidardia y anemia.

Las búsquedas las realizaron hasta noviembre de 2008, en las bases de datos Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase e International Pharmacological Abstracts.

Ejecutaron un meta-análisis de efectos fijos o aleatorios de acuerdo a la heterogeneidad entre los estudios, la cual evaluaron con el estadístico Q de Cochrane. Calcularon OR y diferencias de medias ponderadas (DMP). La Escala de Jadad la usaron para evaluar la calidad individual de los estudios.

Resultados. Incluyeron diez estudios con participantes adultos. Evaluaron la calidad de los estudios como aceptable debido a que la mayoría fueron doble ciego, describieron la asignación al azar y la pérdida de participantes. En los 10 estudios uno de los comparadores fue el placebo, en dos fue paracetamol, en uno ketorolaco, en otro fue morfina y en uno más fue el metamizol. La dosis de parecoxib fue de 20 mg en 5 investigaciones y de 40 mg en 9 de ellas; en todos la vía de administración fue endovenosa; además, en los 10 estudios usaron morfina en infusión controlada. La cirugía más frecuente fue el reemplazo de rodilla (4 estudios), seguida por intervenciones de la columna vertebral (3 estudios); el reemplazo de rodilla lo realizaron en dos investigaciones y la bunionectomía (corrección de hallux valgus).

En la evaluación global del medicamento por los pacientes, el recibir parecoxib redujo el riesgo de calificarlo como "regular/malo" (20 mg:

OR 0,53; IC_{95%} 0,31 a 0,90 – 40 mg: OR 0,20; IC_{95%} 0,13 a 0,31). Así mismo, la proporción de pacientes que requirieron analgésicos de rescate fue más baja en quienes recibieron parecoxib a una dosis de 40 mg (OR 0,18; IC_{95%} 0,07 a 0,47), pero no en quienes la dosis fue de 20 mg (OR 0,28; IC_{95%} 0,05 a 1,54). El consumo de morfina fue menor en quienes recibieron parecoxib tanto a las 24 horas (DMP -12,88 mg; IC_{95%} -15,91 a -9,85) como a las 48 horas (DMP -29,57 mg; IC_{95%} -37,76 a -21,38) de seguimiento; la percepción de la intensidad del dolor, también fue menor con la dosis de parecoxib de 40 mg (24 horas: DMP -0,58; IC_{95%} -0,91 a -0,26 – 48 horas: DMP -0,90; IC_{95%} -1,59 a -0,21).

La fiebre fue el único desenlace de seguridad que mostró diferencias entre los grupos en comparación, es decir, su incidencia fue menor en quienes recibieron 20 mg de parecoxib (OR 0,46; IC_{95%} 0,24 a 0,89); en los demás eventos adversos no hallaron diferencias en sus incidencias entre parecoxib y placebo.

Bu X et al¹⁶ (2015), publicaron un meta-análisis en el que evaluaron los efectos de la administración peri-operatoria de parecoxib sobre el dolor posquirúrgico agudo, el consumo de opioides y la incidencia de eventos adversos.

Incluyeron ECA en los que participaron pacientes menores de 18 años de edad, sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general, con el fin de evaluar la percepción de dolor posquirúrgico agudo en ellos; excluyeron estudios donde usaron ketamina intravenosa o en los que participaron personas adultas. La intervención fue parecoxib IV perioperatorio a dosis de 0,5 a 1 mg/kg, 20 o 40 mg; el grupo control fue placebo o tratamiento analgésico estándar (opioides o tramadol).

Los desenlaces primarios fueron: la intensidad del dolor (en menores de 6 años la evaluaron con la Face, Legs, Activity, Cry, Controlability –FLACC Score- y en los mayores de esta edad, lo hicieron con una EVA) y la incidencia de eventos adversos (náuseas, vómito, prurito, retención urinaria y agitación); los desenlaces secundarios incluyeron la sedación y el consumo de opioides.

Las búsquedas de la información las hicieron hasta febrero de 2015 sin restricción por idioma, en: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Pubmed, Medline, Embase, Chinese BioMedical Literature, Chines National Knowledge Infrastructure, entre otras.

Realizaron un meta-análisis de efectos aleatorios y fijos, de acuerdo a la heterogeneidad entre los estudios, la que midieron con el I^2 (>50% significativa); la calidad de los estudios la evaluaron con los criterios del Hand Book Cochrane (riesgo bajo – alto – no claro). Hicieron las comparaciones mediante OR y diferencias de medias (DM).

Resultados. Incluyeron doce investigaciones; participaron 994 niños (grupo control n=519) con un rango de edad entre 1 y 14 años. Calificaron como baja la calidad de los estudios debido principalmente a falta del reporte de la forma en que realizaron el cegamiento y el enmascaramiento. En ocho de los estudios el comparador fue placebo, en 6 usaron tramadol y en 3 fue fentanyl. El procedimiento quirúrgico fue extracción de amígdalas/adenoides (2 estudios), cirugía ortopédica (3 estudios), cirugía ocular (2 estudios) y cirugía abdominal (1 estudio).

Al evaluar la percepción de dolor 2 horas después del procedimiento quirúrgico, encontraron que el parecoxib redujo dicho síntoma, tanto al compararlo con placebo (DM -1,92;

IC_{95%} -3,05 a -0,80; $I^2=98,0\%$) como con tratamiento estándar (DM -0,32; IC_{95%} -0,42 a -0,21; $I^2=6,0\%$); al discriminar el resultado de acuerdo a la dosis, el beneficio fue mayor para los que recibieron 1 mg/kg de parecoxib. De igual forma, el dolor fue menor a las 12 horas posprocedimiento, cuando se comparó con placebo (DM -2,05; IC_{95%} -2,35 a -1,76; $I^2=51,0\%$) y con el tratamiento estándar (DM -0,36; IC_{95%} -0,71 a -0,01; $I^2=95,0\%$).

En lo que tiene que ver con los eventos adversos, al comparar parecoxib con placebo, fueron menos frecuentes el vómito (OR 0,38; IC_{95%} 0,16 a 0,87; $I^2=0,0\%$) y la agitación (OR 0,04; IC_{95%} 0,02 a 0,09; $I^2=0,0$) en el grupo de intervención; en los demás eventos de seguridad, no reportaron diferencias estadísticamente significativas. De otro lado, cuando compararon parecoxib con opioides, el inhibidor COX2 redujo la incidencia de náuseas/vómito (fentanyl: OR 0,09; IC_{95%} 0,03 a 0,29; $I^2=4,0$ – tramadol: OR 0,25; IC_{95%} 0,11 a 0,60; $I^2=0,0$), pero no el prurito (fentanyl: OR 1,0; IC_{95%} 0,24 a 4,18; $I^2=0,0$ – tramadol: OR 1,0; IC_{95%} 0,19 a 5,19; $I^2=0,0$).

En 2013, Athanasakis K et al¹⁷ publicaron un estudio económico, en el cual realizaron un análisis costo – efectividad del parecoxib más opioides vs opioides solos en el manejo de pacientes con dolor posoperatorio, desde la perspectiva del Seguro Social de Grecia.

Construyeron un árbol de decisiones en pacientes que se sometieron a cirugía no cardíaca; tomaron como horizonte un tiempo de 3 días. Utilizaron los datos de un ECA fase III multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. La intervención fue parecoxib (40 mg dosis inicial, seguido por 20 mg cada 12 horas durante 3 días) más opioides y como grupo

control tomaron placebo más opioides; ambos grupos recibieron ACP con opioides. El costo lo calcularon con el valor del euro de 2012.

Tomaron como eventos adversos clínicamente significativos, los siguientes: fatiga, somnolencia, problemas de concentración, confusión, náuseas, vómito, mareo, constipación, retención urinaria y prurito.

Resultados. Hallaron una relación costo/efectividad incremental donde se destaca que por cada evento adverso evitado, el costo se redujo en 2042,8 euros; así mismo, por cada unidad de puntaje de dolor acumulado reducida, el costo se aminoró en 37,2 euros.

El costo promedio total por paciente al día 3 fue de 819,08 euros para el grupo de intervención (parecoxib más opioides) y de 1677,08 euros para el grupo control (opioides solos), lo que resulta en una diferencia de 858,0 euros.

El tiempo promedio invertido por el personal médico para atender los pacientes fue de 0,43 horas/paciente en el grupo de intervención y de 0,79 horas/paciente en el grupo control; enfermería invirtió en promedio 1,6 horas/paciente en el grupo intervención y de 3,2 horas/paciente en el grupo control.

Los autores realizaron un análisis de sensibilidad con extensión del modelo a 5 días de seguimiento, lo que representó una reducción total del costo por paciente de 1139,9 euros (costo por paciente: grupo control 2203,1 euros; grupo intervención 1063,2 euros).

La reducción de los costos, describen los investigadores, se debió a una menor frecuencia de eventos adversos, una menor necesidad de unidad de cuidados intensivos, una menor

estancia hospitalaria y un menor tiempo de personal de salud (enfermería y medicina) para atender los pacientes.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de esta ETS fueron que, el parecoxib reduce la percepción de dolor agudo posquirúrgico al compararlo con placebo y aminora la incidencia de fiebre.^{1-3, 11} En niños (pacientes menores de 18 años), el parecoxib al enfrentarlo con el tratamiento analgésico estandar (opioides), no disminuyó en forma clínicamente significativa la intensidad del dolor agudo, aunque redujo la incidencia de los eventos adversos náuseas y vómito.¹⁶

Existe un acuerdo entre la comunidad científica internacional, en lo referente a la determinación de la efectividad de un nuevo tratamiento, es decir, para establecer que una intervención es efectiva, esta se debe comparar con el mejor tratamiento disponible para la condición que se pretende mejorar.¹⁸ En este caso, la efectividad del parecoxib se debe comparar contra el tratamiento multimodal, el cual incluye los analgésicos opioides (morfina, tramadol, fentanyl, entre otros) y los no opioides (AINE, paracetamol) y no contra placebo, como lo hacen la mayoría de los estudios que están publicados, situación que impide establecer el rol real que podría tener el parecoxib para tratar a los pacientes con dolor agudo posquirúrgico o postrauma.

El parecoxib tiene estudios en los cuales su eficacia para reducir el dolor, bien como profilaxis o como tratamiento, es superior al placebo, sin diferencias importantes en la incidencia de eventos adversos, excepto la menor frecuencia en la aparición de fiebre y cefalea luego de la intervención

quirúrgica.^{1, 2, 11, 14} Existe evidencia derivada de un meta-análisis, en la cual el parecoxib en los pacientes menores de 18 años, reduce la percepción de dolor posquirúrgico, tanto cuando se compara con placebo como contra el tratamiento estándar (tramadol y fentanyl), diferencias que aunque fueron estadísticamente significativas, no llegaron a ser significativas desde el punto de vista clínico, debido a que la diferencia de medias alcanzó a ser de hasta de 0,36, lo que se traduce en una mejoría no mayor al 3,6%; se debe tener en cuenta que, se considera que reducir la percepción de dolor en al menos el 10% o un punto en una escala de 0 a 10, se considera clínicamente significativo, especialmente para pacientes mayores de 8 años de edad, sin que se tenga claro cual es el valor mínimo en los niños menores de dicha edad.¹⁹⁻²² Lo anterior se acompañó de una menor incidencia de eventos adversos como el vómito y las náuseas, los cuales aunque molestos, generalmente se superan con manejo médico conservador.

Además, se encontró un estudio económico en el cual concluyeron que el tratamiento con parecoxib más opioides es más costo-efectivo que los opioides solos, lo que se evidencia en una relación costo-efectividad incremental de -37,2 euros por cada disminución en una unidad del puntaje de dolor acumulado y de -2042,8 euros por cada evento adverso evitado, fenómeno que se explica por la menor estancia hospitalaria, menor necesidad de unidad de cuidados intensivos, menos tiempo de profesionales de la salud (enfermería y medicina) para atender los pacientes y una frecuencia más baja de eventos adversos.¹⁷ En este estudio, no se dilucida la relación costo/efectividad del parecoxib vs el tratamiento analgésico estándar, debido a que la diferencia entre los

grupos de intervención fue que uno de ellos recibió parecoxib y al control le suministraron placebo (ambos grupos recibieron opioides).

Llama la atención que los eventos adversos producto del uso de los AINES (inhibidores COX no selectivos) como las hemorragias, principalmente del tracto gastrointestinal superior y el deterioro de la función renal, no se mencionan en los estudios de parecoxib que se revisaron;^{1, 2} así mismo, no se encontraron reportes sobre la incidencia de eventos adversos potencialmente graves de los opioides vs parecoxib, como son la depresión respiratoria, la hipotensión ortostática, el deterioro cognitivo, la constipación y la retención urinaria, quizás porque estos son más frecuentes con el uso crónico de dichos medicamentos.^{1, 11, 14}

Se requieren ECA en los cuales se compare de forma directa el efecto del parecoxib vs AINES convencionales no selectivos (diclofenac, piroxicam, ketorolaco, etc.) u opioides (morfina, tramadol, fentanyl) como profilaxis o tratamiento del dolor agudo, en pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos, y en quienes padecen dolor agudo secundario a trauma.^{1, 2}

CONCLUSIONES RECOMENDACIONES

Y

El parecoxib al compararlo con el tratamiento analgésico convencional o estándar (AINES no selectivos u opioides) en pacientes con dolor agudo posquirúrgico o postrauma:

Desenlaces Críticos

No reduce la percepción de dolor en pacientes menores de 18 años. (evidencia de moderada calidad)

Existe incertidumbre del efecto en este desenlace en personas adultas, por

falta de estudios clínicos directos entre parecoxib con los tratamientos analgésicos convencionales.

No se encontraron reportes del efecto sobre la incidencia de hemorragias graves.

Desenlaces importantes

No incrementa la incidencia de eventos adversos totales; reduce la frecuencia de fiebre y de cefalea posquirúrgica. (evidencia de baja calidad)

Desenlaces no importantes

Reduce el consumo de opiáceos. (evidencia de moderada calidad)

Disminuye la proporción de uso de medicación de rescate. (evidencia de moderada calidad)

Aumenta el tiempo hasta el uso de la medicación de rescate. (evidencia de moderada calidad)

De acuerdo a los hallazgos de esta ETS:

Se recomienda *no usar el PARECOXIB para el tratamiento de los pacientes con dolor agudo posoperatorio o postrauma*, debido a que la evidencia existente es insuficiente para avalar su uso. (Recomendación débil)

Esta revisión representa la posición del Comité de Evaluación de Tecnologías en Salud del Hospital Pablo Tobón Uribe, a la cual se llegó tras una revisión sistemática y un análisis detenido de las evidencias disponibles en la literatura médica. Se recomienda que los profesionales sanitarios tengan en cuenta esta revisión, para la toma de decisiones en su práctica clínica en el Hospital Pablo Tobón Uribe.

Estas recomendaciones no reemplazan el juicio clínico ni la responsabilidad individual de los profesionales de la salud, para tomar decisiones adecuadas a las circunstancias de cada paciente. Cuando el criterio profesional se aparte de esta recomendación, se debe presentar una justificación al Hospital y al paciente o su responsable, adjuntando este informe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;CD004771
2. Villasis-Keever MA, Rendon-Macias ME, Escamilla-Nunez A. [systematic review to assess the effectiveness and safety of parecoxib]. *Acta Ortopedica Mexicana*. 2009;23:342-350
3. Stichtenoth DO, Frolich JC. The second generation of cox-2 inhibitors: What advantages do the newest offer? *Drugs*. 2003;63:33-45
4. Teerawattananon C, Tantayakom P, Suwanawiboon B, Katchamart W. Risk of perioperative bleeding related to highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;46:520-528
5. Tilleul P, Weickmans H, Sean PT, Lienhart A, Beaussier M. Cost analysis applied to postoperative analgesia regimens: A comparison between parecoxib and propacetamol. *Pharmacy World & Science : PWS*. 2007;29:374-379
6. Olorunto WA, Galandiuk S. Managing the spectrum of surgical pain: Acute management of the chronic pain patient. *Journal of the American*

- College of Surgeons*. 2006;202:169-175
7. Myles PS, Power I. Clinical update: Postoperative analgesia. *Lancet*. 2007;369:810-812
 8. Moore A, McQuay H. *Bandolier's little book of making sense of the medical evidence*. Oxford: Oxford university press. 2006.
 9. Brown AK, Christo PJ, Wu CL. Strategies for postoperative pain management. *Best practice & research. Clinical Anaesthesiology*. 2004;18:703-717
 10. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Annals of Surgery*. 2008;248:189-198
 11. Kranke P, Morin AM, Roewer N, Eberhart LH. Patients' global evaluation of analgesia and safety of injected parecoxib for postoperative pain: A quantitative systematic review. *Anesthesia and Analgesia*. 2004;99:797-806, table of contents
 12. Ong CK, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Medicine & Research*. 2007;5:19-34
 13. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: A systematic review. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2002;3:159-180
 14. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Oral valdecoxib and injected parecoxib for acute postoperative pain: A quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology*. 2003;3:1
 15. Wei W, Zhao T, Li Y. Efficacy and safety of parecoxib sodium for acute postoperative pain: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6:525-531
 16. Bu X, Yang L, Zuo Y. Efficacy and safety of perioperative parecoxib for acute postoperative pain treatment in children: A meta-analysis. *Frontiers of Medicine*. 2015;9:496-507
 17. Athanasakis K, Petrakis I, Vitsou E, Pimenidou A, Kyriopoulos J. A cost-effectiveness analysis of parecoxib in the management of postoperative pain in the greek health care setting. *Clinical Therapeutics*. 2013;35:1118-1124
 18. Calva Mercado JJ. Estudios clínicos experimentales. *Salud Pública de México*. 2000;42:349-358
 19. Bailey B, Daoust R, Doyon-Trottier E, Dauphin-Pierre S, Gravel J. Validation and properties of the verbal numeric scale in children with acute pain. *Pain*. 2010;149:216-221
 20. Powell CV, Kelly AM, Williams A. Determining the minimum clinically significant difference in visual analog pain score for children. *Annals of Emergency Medicine*. 2001;37:28-31
 21. Voepel-Lewis T, Burke CN, Jeffreys N, Malviya S, Tait AR. Do 0-10 numeric rating scores translate into clinically meaningful pain measures for children? *Anesthesia and Analgesia*. 2011;112:415-421
 22. Page MG, Katz J, Stinson J, Isaac L, Martin-Pichora AL, Campbell F. Validation of the numerical rating scale for pain intensity and unpleasantness in pediatric acute postoperative pain: Sensitivity to change over time. *The Journal of Pain: official journal of the American Pain Society*. 2012;13:359-369

¹<http://www.gradeworkinggroup.org>