

## Artículo original

## Revisión sistemática para determinar la efectividad y seguridad de parecoxib

Miguel Ángel Villasís-Keever,\* Mario Enrique Rendón-Macías,\* Alberto Escamilla-Núñez\*

Centro Médico Nacional Siglo XXI

**RESUMEN.** *Objetivos:* Realizar un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados para determinar la efectividad y seguridad de parecoxib como analgésico en cirugía ortopédica. *Material y métodos:* La estrategia de búsqueda fue a través de Medline, Embase y Cochrane. Dos investigadores independientes seleccionaron los estudios. Los meta-análisis se realizaron con el paquete RevMan v.5.0. Su cálculo se basó en que los estudios fueran similares por dosis de parecoxib (20 ó 40 mg) y por tipo de comparador (placebo, otros analgésicos). *Resultados:* Se revisaron 1,253 títulos y se seleccionaron 10 estudios donde se evaluó parecoxib en cirugía de cadera, rodilla, columna y bunionectomía. En 6/10 estudios, parecoxib 40 mg fue mejor en la evaluación global frente a placebo (OR 0.20; IC95% 0.13–0.31) y en la frecuencia de uso de analgésicos de rescate (OR 0.18; IC95% 0.07–0.47), así como el consumo de morfina y la intensidad del dolor a 48 horas ( $p < 0.001$ ). En tres estudios no se observaron diferencias entre parecoxib y ketorolaco, morfina, metamizol o paracetamol. En cuanto a la seguridad, la frecuencia de eventos adversos con parecoxib fue similar frente a placebo u otros analgésicos. *Conclusiones:* Parecoxib 40 mg es una opción analgésica efectiva y segura en el período postoperatorio en cirugía ortopédica.

**Palabras clave:** parecoxib, costo/efectividad, seguridad, estudio comparativo.

**ABSTRACT.** *Objectives:* Conduct a meta-analysis of randomized clinical trials to assess the effectiveness and safety of parecoxib as analgesic for orthopedic surgery. *Material and methods:* The search strategy included Medline, Embase and Cochrane. Two independent investigators selected the trials. The meta-analyses were performed using the RevMan v.5.0 software. Calculations were based on the similarity of the trials considering the parecoxib dose (20 or 40 mg) and the type of comparator (placebo, other analgesics). *Results:* A total of 1,253 titles were reviewed and 10 trials that assess parecoxib for hip, knee and spine surgery and bunionectomy were selected. In 6/10 trials parecoxib 40 mg did better in the overall assessment versus the placebo (OR 0.20; 95% CI, 0.13-0.31), in the frequency of rescue analgesic use (OR 0.18; 95% CI, 0.07-0.47) as well as in the use of morphine and in pain intensity at 48 hours ( $p < 0.001$ ). Three trials did not show any difference between parecoxib and ketorolac, morphine, metamizole or paracetamol. Regarding safety, the frequency of adverse events with parecoxib was similar to the placebo or other analgesics. *Conclusions:* Parecoxib 40 mg is an effective and safe analgesic choice during the postoperative period in orthopedic surgery.

**Key words:** parecoxib, cost, effect, security, comparative study.

www.medigraphic.com

Nivel de evidencia: II (Act Ortop Mex, 2009)

\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dirección para correspondencia:

Miguel Villasís-Keever MD, MSc. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc Núm. 330. Col. Doctores, México, DF. C.P. 06720. Tel.(+52) 5556276900 ext. 22501

E-mail: miguel.villasis@imss.gob.mx

## Introducción

El dolor agudo puede tener múltiples orígenes, como el postquirúrgico, postraumático, por quemaduras, durante el parto, por daño medular o el asociado a infarto al miocardio, entre otros. El dolor agudo y el postquirúrgico constituyen el principal motivo de tratamiento en las clínicas de dolor. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que, en general, por parte de los clínicos existe un inapropiado entendimiento de la forma de abordar y hacer frente al dolor, lo que puede llevar a una prescripción inadecuada.<sup>1</sup> Además, ante la falta de un consenso claro a nivel internacional, la OMS ha propuesto la creación de guías clínicas para el dolor agudo.

Dentro del grupo de dolor agudo, uno de los más estudiados es el dolor en el período postoperatorio, el cual se considera que está subestimado, por lo que los pacientes no reciben el tratamiento óptimo.<sup>2,3</sup> En los últimos años se ha propuesto el abordaje multimodal, el cual incluye la adecuación de una o más estrategias para el dolor, que se basa en las condiciones individuales de cada paciente.<sup>4</sup> Con esta forma de abordaje es de esperarse que exista una mejor calidad de atención y la posibilidad de disminuir los tiempos de estancia postoperatoria.<sup>5</sup>

La utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) que se agregan a la terapia analgésica postoperatoria, permite disminuir el uso de los opioides;<sup>3</sup> sin embargo, los AINE's tienen efectos adversos que limitan su uso, tales como sangrado (por inhibición plaquetaria), daño renal o úlcera péptica. Estas condiciones son particularmente preocupantes en el período postoperatorio.<sup>6</sup>

Los AINE's son de los medicamentos más utilizados, dado que han demostrado ser eficaces para el dolor y la inflamación.<sup>7</sup> Su eficacia ha sido documentada en diferentes padecimientos como osteoartritis, artritis reumatoide, dismenorrea o cefalea.<sup>8-11</sup> Su modo de acción es la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX), las cuales están involucradas en la síntesis de prostaglandinas.<sup>12,13</sup> Los AINE's «no selectivos» bloquean COX-1 y COX-2; la activación de esta última se piensa que es la responsable de la producción de prostaglandinas (pro-inflamatorio), mientras que la activación de COX-1 está involucrada en mecanismos de homeostasis y en la síntesis de otros prostanooides.<sup>14</sup> Los inhibidores selectivos de COX-1 pueden alterar la función plaquetaria y, en su caso, aumentar el sangrado postoperatorio, además de producir trastornos gastrointestinales, por lo que muchos clínicos se rehúsan a utilizarlos.<sup>15</sup> La introducción de inhibidores selectivos de COX-2 como el celecoxib, rofecoxib y parecoxib trajo consigo que los efectos colaterales descritos ya no fueran una limitante.<sup>16</sup> El efecto analgésico de los inhibidores selectivos de las COX-2 es comparable con otros AINE's como ibuprofeno, ketorolaco, diclofenaco y piroxicam;<sup>6</sup> además, en ensayos clínicos controlados se ha demostrado que los pacientes tienen menor riesgo de eventos adversos gastrointestinales.<sup>6</sup>

Parecoxib, en comparación con otros inhibidores selectivos de COX-2, es una droga que está disponible para su administración inyectable. Es una pro-droga que se bio-transforma rápidamente a valdecoxib. Esta presentación le confiere ciertas ventajas, por lo que se ha utilizado en diferentes tipos de cirugía, como reemplazo de rodilla, histerectomía o en la extracción de terceros molares; los resultados parecen ser satisfactorios al compararse con placebo o ketorolaco, como fue descrito por Kranke y col. en el 2004.<sup>13</sup> A partir de esta publicación han continuado los estudios con parecoxib,<sup>17,18</sup> por lo que el objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática y meta-análisis para determinar la efectividad y seguridad de parecoxib para el tratamiento de dolor agudo en pacientes con algún tipo de cirugía ortopédica.

## Material y métodos

Este estudio se realizó entre Octubre y Diciembre de 2008, con las publicaciones donde se describiera el uso de parecoxib en ensayos clínicos aleatorizados con uno o más grupos control.

### Búsqueda y selección de las publicaciones

Para la identificación de títulos y resúmenes se consultó Medline (desde 1965 hasta noviembre de 2008), EMBASE (de 1980 a noviembre de 2008) y la base de la Colaboración Cochrane (hasta noviembre de 2008), así como la *International Pharmacological Abstracts* (1990 a 2008). La plataforma de búsqueda utilizada fue a través de OVID. Las principales palabras utilizadas fueron: *parecoxib, parecoxib sodium, pain, randomized clinical trial, controlled trial, clinical trial, trial, random*. La revisión del resultado de esta búsqueda se realizó por dos investigadores de manera independiente, quienes seleccionaron los resúmenes y títulos relevantes. Donde hubo coincidencia se buscaron para tener el artículo en extenso; en el caso de desacuerdo se resolvieron por consenso. El proceso del escrutinio de los artículos en extenso también fue por dos investigadores que en forma independiente eligieron los estudios que cumplían con los criterios definidos para su inclusión. Finalmente, de cada uno de los estudios incluidos y de los estudios de revisión se exploró la bibliografía para identificar otros estudios que podrían ser relevantes.

Los criterios de selección utilizados para la inclusión de los artículos fueron: ensayos clínicos aleatorizados donde se comparó el uso de parecoxib con placebo, ketorolaco, morfina o cualquier otro analgésico. No hubo restricción en cuanto al tipo de indicación, por tipo de paciente (quirúrgico o médico), dosis o tiempo de administración. Se excluyeron estudios donde parecoxib se utilizó en combinación con otro analgésico; también se excluyeron los estudios donde el objetivo principal era la evaluación de parecoxib, pero en los que se utilizó valdecoxib al mismo tiempo o cuando se administró después de

parecoxib. Por último, los estudios donde no se logró extraer la información de acuerdo como lo planeado también fueron excluidos de esta revisión

### Extracción de la información

Para este proceso, también dos investigadores independientes analizaron cada uno de los estudios incluidos y en formatos previamente diseñados, vaciaron cada una de las siguientes variables: lugar y año de realización, características de los pacientes evaluados, comparaciones realizadas (por ejemplo, parecoxib vs placebo o vs ketorolaco), tiempo y dosis de la intervención y los diferentes desenlaces considerados en los estudios para determinar la efectividad y seguridad de los fármacos evaluados. Las principales variables de efectividad identificadas fueron: intensidad del dolor, tiempo del dolor, necesidad de administración de analgésicos de rescate, cantidad de uso concomitante de morfina y la evaluación cualitativa de cada uno de los medicamentos por parte de los pacientes. En cuanto a la seguridad, se extrajeron cada uno de los eventos adversos (por ejemplo, náusea, vómito, mareo, somnolencia y cefalea) que los autores hubieran considerado en los estudios incluidos. La forma de captura de los datos de cada estudio fue de acuerdo a lo descrito en el artículo por los autores. La calidad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se evaluó mediante la escala de Jadad.

### Análisis estadístico

La realización del meta-análisis fue posible cuando en dos o más estudios se compararon los mismos desenlaces (por ejemplo, intensidad del dolor o eventos adversos), considerando parecoxib frente a placebo u otro analgésico. Mediante Chi-cuadrada se evaluó la heterogeneidad de los resultados al conjuntar los datos de cada estudio, a fin de determinar el tipo de análisis a realizar, de efectos fijos o de efectos aleatorios. Para determinar la efectividad o seguridad de parecoxib se analizó su efecto en comparación con placebo o con otros analgésicos, como ketorolaco, morfina o paracetamol; así mismo se consideró de manera independiente las dos dosis de parecoxib, ya sea 20 ó 40 mg. Para el meta-análisis, cuando las variables fueron cualitativas se calculó la razón de momios (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%); mientras que en los estudios que describieron el promedio y desviación estándar la comparación fue con la diferencia de medias ponderadas (DMP), junto con sus IC95%. En cada uno de los análisis también se obtuvo el valor de p. El metaanálisis se llevó a cabo con el paquete estadístico Review Manager versión 5.0, con el cual también se obtuvieron los gráficos tipo forrest-plots.

### Resultados

De la estrategia de búsqueda se obtuvieron 1,253 títulos y resúmenes, de los cuales se seleccionaron 12 ECA

que constituyen la presente revisión sistemática, donde se evaluó parecoxib en cirugía ortopédica; dos se excluyeron, el primero debido a que los autores no describen de manera independiente el resultado en los pacientes con cirugía ortopédica, ya que también incluyeron pacientes con cirugía ginecológica y de cirugía general,<sup>19</sup> y el segundo porque el objetivo fue la comparación de la agregación plaquetaria entre parecoxib y dipirona, pero sin mencionar el efecto sobre el dolor.<sup>20</sup> Las características generales de los 10 ECA incluidos en la presente revisión sistemática se describen en la *tabla 1*; como puede observarse, los ECA incluidos fueron publicados entre el 2002 y el 2008; la mayoría realizados en países europeos (5, 50%) seguido de Estados Unidos de Norteamérica (4, 40%). Hasta el momento, todos los ECA han sido llevados a cabo en pacientes adultos, en reemplazo de rodilla,<sup>21,22</sup> reemplazo de cadera,<sup>23-26</sup> cirugía de columna<sup>18,27,28</sup> y en pacientes sometidos a bunionectomía.<sup>29</sup> En cuanto a las dosis empleadas de parecoxib, en la mitad de los estudios se evaluó parecoxib a 20 mg<sup>21-23,26,29</sup> y en nueve a 40 mg;<sup>18,21-25,27-29</sup> en la mayoría de los estudios, la administración del analgésico fue en una o dos dosis por vía intravenosa aplicado antes, durante o después de la cirugía; aunque se identificaron dos estudios que la aplicación de parecoxib se prolongó a tres y cinco días después de la cirugía.<sup>24,26</sup> Con referencia a las comparaciones, en los 10 ECA parecoxib se contrastó con placebo; mientras que en otros tres (además de placebo) la evaluación se hizo con ketorolaco y morfina,<sup>21</sup> paracetamol<sup>24,27</sup> y metamizol.<sup>27</sup> Como se observa en la *tabla 1*, en los primeros años donde se evaluó parecoxib, la dosis utilizada fue de 20 mg, pero en los últimos años las dosis son de 40 mg. Es conveniente mencionar que en los 10 estudios, la administración de parecoxib, placebo o el analgésico evaluado se otorgó además de la analgesia habitual (por ejemplo, aplicación de morfina por infusión controlada). La mayoría de los estudios se consideró de calidad aceptable, ya que fueron aleatorios, doble ciego y con la descripción de lo que sucedió con las pérdidas de pacientes.

### Eficacia y seguridad de parecoxib 20 mg

Como se observa en la *tabla 2*, en cuatro estudios se lograron combinar los resultados de la comparación de placebo con parecoxib a dosis de 20 mg. La evaluación que se realizó fue de la eficacia y seguridad. En las dos variables de eficacia se observó que parecoxib fue superior a placebo, sin embargo el beneficio fue estadísticamente significativo en la evaluación global del medicamento (OR 0.53; IC95% 0.31 – 0.90) y no para la proporción de pacientes que toman analgésicos de rescate (OR 0.28; IC95% 0.05 – 1.54).

Con respecto a la seguridad, en la mayoría de los eventos adversos (EA) analizados no hubo diferencia estadística entre placebo y parecoxib con excepción de la fiebre (OR 0.46; IC95% 0.24 – 0.89).

**Tabla 1. Características generales de los ensayos clínicos controlados incluidos en la revisión sistemática para la evaluación de parecoxib.**

Autor/país/año	Población de estudio	Intervenciones	Duración	Variables de desenlace
Rasmussen, <sup>20</sup> EUA, 2002	Pacientes sometidos a reemplazo de rodilla	Parecoxib 20 mg IV (n = 43) Parecoxib 40 mg IV (n = 42) Ketorolaco 30 mg IV (n = 42) Morfina 4 mg IV (n = 42) Placebo 40 mg (n = 39)	Una dosis postoperatoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad dolor: EVA</li> <li>• Control del dolor</li> <li>• Evaluación global del medicamento</li> <li>• Uso medicamentos rescate</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
Malan, <sup>22</sup> EUA, 2003	Pacientes > 18 años con reemplazo total de cadera	Parecoxib 20 mg IV (n = 67) Parecoxib 40 mg IV (n = 64) Placebo (n = 70)	Una dosis postoperatoria; después una dosis a las 12 y 24 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consumo de morfina</li> <li>• Intensidad dolor: cualitativo, EVA</li> <li>• Evaluación global del medicamento</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
Hubbard, <sup>21</sup> Alemania, 2003	Pacientes > 18 años con reemplazo total de rodilla	Parecoxib 20 mg IV (n = 65) Parecoxib 40 mg IV (n = 67) Placebo (n = 63)	Dosis postoperatoria; después una dosis a las 12, 24 y 36 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad del dolor</li> <li>• Evaluación global del medicamento en estudio</li> <li>• Dosis acumulada de morfina consumida</li> </ul>
Desjardins, <sup>28</sup> EUA, 2004	Pacientes > 18 años con bunionectomía	Parecoxib 20 mg IV (n = 17) Parecoxib 40 mg IV (n = 16) Placebo (n = 17)	1 dosis preoperatoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Intensidad del dolor: EVA</li> <li>• Uso de analgésicos rescate</li> <li>• Evaluación global del medicamento</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
Koppert, <sup>23</sup> Alemania, 2006	Pacientes > 65 años con reemplazo de cadera o cirugía femoral	Parecoxib 40 mg IV (n = 25) Paracetamol 1 g IV (n = 25) Placebo (n = 25)	1 dosis postoperatoria; después cada 24 h por tres días	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Función renal</li> <li>• Intensidad del dolor</li> </ul>
Grundmann, <sup>26</sup> Alemania, 2006	Pacientes de 18 a 75 años con microdisectomía lumbar	Parecoxib 40 mg IV (n = 20) Paracetamol 1 g IV (n = 20) Metamizol 1 g IV (n = 20) Placebo (n = 20)	1 dosis durante cirugía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Intensidad del dolor: EVA</li> <li>• Uso de otros analgésicos</li> </ul>
Martínez, <sup>24</sup> Francia, 2007	Pacientes de aproximadamente 60 años, con artroplastía total de cadera.	Parecoxib preoperatorio y a las 12 h, 40 mg IV (n = 22) Parecoxib postoperatorio y a las 12 h, 40 mg IV (n = 19) Placebo pre, post y a las 12 h (n = 21)	Dos dosis: una antes o después de la cirugía; la segunda a 12 h de haber concluido la cirugía.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad del dolor: EVA</li> <li>• Uso morfina.</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
Riest, <sup>27</sup> Alemania, 2008	Pacientes de 18 a 88 años con disectomía por hernia de disco	Parecoxib 40 mg antes y después cirugía (n = 80) Parecoxib 40 mg antes de cirugía y placebo después de cirugía (n = 80) Placebo antes cirugía y parecoxib 40 mg después de cirugía (n = 80) Placebo antes y después de cirugía (n = 80)	Preoperatorio y hasta 72 horas después de cirugía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad del dolor</li> <li>• Síntomas relacionados con el uso de opioides</li> <li>• m-BPI</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>
Viscusi, <sup>25</sup> EUA, 2008	Pacientes de 18 a 80 años con artroplastía total de cadera	Parecoxib 20 mg IV cada 12 h (n = 167) Parecoxib 20 mg IV DU seguido placebo (n = 166) Placebo cada 12 h (n = 167)	Una dosis postquirúrgica y después cada 12 h por 2 a 5 días	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad del dolor: SPI-24, PGESM, cualitativo, m-BPI</li> <li>• Efectos adversos</li> </ul>
Jirattaphochai, <sup>18</sup> Tailandia, 2008	Pacientes de 18 a 75 años con cirugía lumbar por lumbalgia crónica	Parecoxib 40 mg IV (n = 60) Placebo (n = 60)	1 dosis preoperatoria y cada 12 h por 48 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consumo de morfina</li> <li>• Intensidad del dolor</li> <li>• Control del dolor</li> <li>• Evaluación subjetiva del medicamento</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

EUA: Estados Unidos de Norteamérica; EVA: escala visual análoga; IV: intravenoso; SPI-24: summed pain intensity over 24 h; PGESM: patients' evaluation of study medication; m-BPI: Inventario breve de dolor modificado.

## Efectividad y seguridad de parecoxib 40 mg

En contraste con los estudios de parecoxib 20 mg, un mayor número de las variables de eficacia pudieron ser analizadas en los ECA, evaluados a dosis de parecoxib de 40 mg (Tabla 3). En la comparación con placebo, parecoxib a 40 mg se mostró superior en las cuatro variables estudiadas: intensidad de dolor y consumo de morfina a las 24 y 48 horas después de la cirugía, en la frecuencia de tomar analgésicos de rescate, así como en la evaluación global del medicamento. La magnitud de la diferencia a favor de parecoxib fue mayor para el consumo de morfina a las 48 horas (DMP -29.57; IC95% -37.76, -21.38) y en la evaluación global del medicamento (OR 0.20; IC95% 0.13 – 0.31).

En cuanto a los EA reportados en los estudios, no se determinó alguna diferencia entre placebo y parecoxib en las nueve variables consideradas, pero habrá que tomar en cuenta que el prurito, náusea y vómito fueron los EA que se incluyeron en la mayor parte de los estudios incluidos.

## Efectividad y seguridad de parecoxib frente a otras drogas

En esta revisión sólo se identificaron tres estudios, donde se evaluó parecoxib con otros analgésicos; en un mismo estudio parecoxib se comparó con ketorolaco y con morfina en pacientes sometidos a reemplazo de rodilla;<sup>21</sup> en otros dos la comparación fue con paracetamol en pacientes con reemplazo de cadera<sup>24</sup> y en pacientes sometidos a microdisectomía lumbar.<sup>27</sup> En este último, parecoxib además se comparó con metamizol a dosis de 1 gramo IV.

En el estudio de Rasmussen y col., en el 2002, en un ECA se determinó que la efectividad de parecoxib a dosis de 40 mg fue semejante a la obtenida con ketorolaco (30 mg IV) y con morfina (4 mg IV) en pacientes sometidos a reemplazo de rodilla. La aplicación de cualquiera de los tres fármacos fue dentro de las primeras horas del primer día del postoperatorio, alcanzándose analgesia en tiempos similares entre los tres; sin embargo, la duración del efecto

**Tabla 2. Metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de parecoxib a dosis de 20 mg en cirugía ortopédica.**

Variables efectividad	No. estudios	No. pacientes	No. eventos		OR	IC 95%	p
			Parecoxib	Placebo			
Evaluación global del medicamento (regular/malo vs bueno/excelente)	4	374	49	69	0.53	0.31 – 0.90	0.02
Proporción de pacientes que toman analgésicos de rescate	3	216	105	111	0.28	0.05 – 1.54	0.19
Variables seguridad							
Náusea	4	354	61	72	0.76	0.46 – 1.25	0.29
Vómito	4	354	37	31	1.25	0.73 – 2.14	0.43
Mareo	2	160	5	6	0.86	0.24 – 3.12	0.82
Prurito	3	242	13	11	1.38	0.27 – 7.15	0.08
Fiebre	3	320	16	31	0.46	0.24 – 0.89	0.02
Taquicardia	2	208	4	6	0.58	0.03 – 9.87	0.71

**Tabla 3. Metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de parecoxib a dosis de 40 mg en cirugía ortopédica.**

Variables efectividad	No. estudios	No. pacientes	No. eventos		OR	IC 95%	p
			Parecoxib	Placebo			
Evaluación global del medicamento (regular/malo vs bueno/excelente)	6	607	39	119	0.20	0.13 – 0.31	< 0.001
Proporción de pacientes que toman analgésicos de rescate	4	260	100	131	0.18	0.07 – 0.47	0.005
Diferencia de medias ponderada							
Consumo de morfina en 24 h	5	498			-12.88	-15.91, -9.85	< 0.001
Consumo de morfina en 48 h	2	176			-29.57	-37.76, -21.38	< 0.001
Intensidad del dolor a 24 h	5	509			-0.58	-0.91, -0.26	0.004
Intensidad del dolor a 48 h	3	306			-0.90	-1.59, -0.21	0.01
Variables seguridad							
Náusea	5	404	70	73	0.97	0.60 – 1.59	0.91
Vómito	5	400	29	29	0.91	0.36 – 2.32	0.84
Somnolencia	2	167	3	8	0.36	0.09 – 1.42	0.14
Mareo	2	149	3	6	0.61	0.15 – 2.45	0.49
Prurito	6	450	29	32	0.90	0.51 – 1.59	0.71
Cefalea	3	331	8	17	0.53	0.11 – 2.60	0.43
Fiebre	2	211	3	15	0.21	0.02 – 1.97	0.17
Anemia	2	246	10	10	0.94	0.22 – 3.97	0.94
Taquicardia	2	197	4	6	0.69	0.13 – 3.56	0.66

analgésico y su nivel fue menor con morfina, pero equivalente entre ketorolaco y parecoxib. Los EA tuvieron una frecuencia similar entre los tres analgésicos.<sup>21</sup>

Por su parte, en un ECA cuyo objetivo primario fue comparar el posible efecto de parecoxib 40 mg o paracetamol (1 gramo IV) en la función renal en pacientes > 65 años de edad, sometidos principalmente a reemplazo de cadera, se demostró que ambos fármacos fueron similares en cuanto al efecto analgésico dentro de las primeras horas de la cirugía, pero parecoxib fue mejor a las 24 y 48 horas. Sin embargo, el consumo de morfina fue menor en el grupo de paracetamol, pero sin haber diferencia estadística. Por otra parte, no se detectó que con uno u otro fármaco la función renal se deteriora.<sup>24</sup>

Grundman y cols.<sup>27</sup> analizaron la efectividad de la administración durante la cirugía de placebo, paracetamol 1 g, parecoxib 40 mg o metamizol 1 g en pacientes con microdisectomía lumbar. Los resultados mostraron que al ingresar a la sala de recuperación, la intensidad del dolor fue menor en el grupo de metamizol que en el de parecoxib ( $14.2 \pm 14.7$  vs  $32.5 \pm 21.4$ ); sin embargo, con parecoxib hubo menor número de pacientes que requirieron de otros analgésicos (11 vs 17). En ambos grupos no hubo diferencia de EA.

#### Parecoxib administrado en el pre o postoperatorio

En la revisión se obtuvieron dos estudios donde el objetivo fue determinar si podría haber diferencia en la administración de parecoxib 40 mg antes o después de la cirugía; los resultados fueron contrastantes entre los estudios. En pacientes con artroplastía de cadera, Martínez y cols.<sup>24</sup> no identificaron diferencias entre ambos grupos, aun cuando se observó menor intensidad del dolor ( $56.1 \pm 7.5$  vs  $64.2 \pm 7.0$ ,  $p > 0.05$ ) o menor consumo de morfina (20% vs 0%,  $p > 0.05$ ) en el postoperatorio inmediato entre los que se aplicó parecoxib en el preoperatorio. Mientras, en el segundo estudio donde se incluyeron 320 pacientes sometidos a disectomía por hernia de disco, quienes se aleatorizaron a cuatro grupos de acuerdo al momento de dar parecoxib 40 mg: antes (preoperatorio) después (postoperatorio), antes y después (perioperatorio) y un grupo que sólo recibió placebo, se reportó que en los dos grupos que parecoxib se administró antes de la cirugía, tuvieron menor dolor y consumo de morfina en comparación con placebo; asimismo, el grupo de administración perioperatoria fue mejor que el grupo que parecoxib se dio sólo en el postoperatorio, lo cual fue estadísticamente significativo.<sup>28</sup>

#### Efectividad y seguridad de parecoxib a más de dos días después de cirugía

En general, los datos descritos previamente sólo incluyen los estudios donde parecoxib se administró en el período pre o postoperatorio, en los cuales se utilizó como máximo dos dosis. Sin embargo, se identificaron ECA don-

de parecoxib se suministró entre dos y cinco días después de la cirugía<sup>18,24,26,28</sup> por lo que se consideró que era necesario analizar de manera independiente. La descripción de los hallazgos en este rubro será en función de la comparación de parecoxib con placebo, ya que algunos datos del estudio de Koppert y cols. ya se describieron;<sup>24</sup> mientras que en el estudio de Riest y cols., los resultados a más de 24 horas no son claros, aunque los autores comentan que la efectividad analgésica de la administración perioperatoria de parecoxib se mantuvo hasta por 72 horas.<sup>28</sup>

En dos ECA<sup>18,24</sup> la evaluación fue a tres días con parecoxib 40 mg y al combinar los resultados de efectividad, se observó que parecoxib fue superior en el consumo de morfina a 24 horas (DMP -17.0; IC95% -23.1, -10.9) y a 48 horas (DMP -29.5; IC95% -37.7, -21.38), así como en la intensidad del dolor a las 24 (DMP -0.88; IC95% -1.86, 0.10) y 48 horas (DMP -1.20; IC95% -1.41, -0.99). Por último, el estudio de Viscusi y cols.<sup>26</sup> fue un ECA multicéntrico, en el que participaron 501 pacientes con reemplazo de cadera, donde se evaluó el efecto de parecoxib 20 mg en los días 2 a 5 del período postoperatorio. Dentro de las primeras 48 horas después de la cirugía, todos los pacientes recibieron una dosis de parecoxib 40 mg y después parecoxib 20 mg o morfina cada 12 horas, a requerimiento de los pacientes. En el día 2 los pacientes fueron aleatorizados a tres grupos: parecoxib 20 mg IV cada 12 horas, parecoxib cada 24 horas o placebo cada 12 horas; también durante esta fase todos los pacientes tuvieron a disposición otros analgésicos. En los resultados se observó que en los grupos de parecoxib el efecto analgésico fue superior a placebo; asimismo hubo una respuesta un poco mejor con las dosis cada 12 horas, pero la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa. De los 16 EA evaluados, fiebre y la dificultad para la concentración se observó con menor frecuencia con parecoxib cada 12 horas que con placebo ( $p \leq 0.05$ ).

#### Discusión

En esta revisión sistemática y metaanálisis se describen los diferentes ensayos clínicos aleatorizados, donde parecoxib ha sido evaluado en pacientes con cirugía ortopédica, tanto en dosis, indicaciones como comparaciones, lo cual permite tener una visión completa sobre el avance en el conocimiento de la utilidad del fármaco. Aun cuando se han realizado previamente otras revisiones sistemáticas donde se analiza la utilidad de parecoxib,<sup>13,30,31</sup> éstos solamente proveen información sobre los ECA realizados hasta el 2004. Además, para la realización del presente estudio se consideró la inclusión exclusivamente de ECA donde parecoxib se hubiera utilizado como droga única y no en combinación, por ejemplo con valdecoxib. Por lo anterior, esta es la primera revisión exhaustiva donde se analizan los ECA publicados en un período aproximado de siete años, a fin de determinar la efectividad y seguridad de parecoxib en este grupo de cirugías.

Dentro de los hallazgos relevantes, son de mencionar que en los 10 ECA que integran esta revisión, se identificaron estudios donde parecoxib se ha administrado antes, durante o en el período postoperatorio. En cuanto a la cantidad y tiempo de uso, la mayor parte de los ECA ha sido con una o dos dosis de 20 o 40 mg. También observamos que en los 10 estudios, la comparación fue con placebo y que sólo en tres el parecoxib se ha evaluado con otros analgésicos, tales como paracetamol, ketorolaco, metamizol y morfina. Los resultados, en general, muestran que parecoxib es una droga con la cual se obtiene una adecuada analgesia en el postoperatorio, ya que mostró ser superior a placebo y con efectos equivalentes con prácticamente todos los analgésicos donde ha sido comparado. El máximo beneficio del fármaco se observa a dosis de 40 mg, aún cuando la dosis de 20 mg parece ser de utilidad, estos hallazgos son semejantes a los obtenidos previamente por otros autores.<sup>13,30</sup>

Con el fin de tener una perspectiva más amplia de la efectividad y seguridad de parecoxib, se realizaron análisis considerando de manera independiente la dosis y el tipo de pacientes. El análisis cuantitativo (metaanálisis) se realizó cuando hubo la posibilidad de combinar los resultados en función de la misma dosis (20 ó 40 mg) y las mismas variables de resultado; en caso contrario, los hallazgos se describen solamente de manera cualitativa.

Un punto importante a destacar fue la dificultad para llevar a cabo un análisis cuantitativo más amplio, ya que aun cuando la efectividad ha sido evaluada con múltiples variables de resultados, entre los estudios existe una amplia diferencia en la forma de describirlos, en particular la intensidad del dolor. Por ejemplo, en la mayoría se describe que registraron la intensidad mediante una escala visual análoga, pero en los resultados no la reportan de manera puntual, sino de manera acumulada o ponderada; además, es frecuente encontrar solamente los valores promedio, pero sin los valores de dispersión, lo cual limita la posibilidad de combinar los resultados. Es posible que estas dificultades pudieran resolverse al contactar a los autores, a fin de disponer de los datos completos; en la planeación y ejecución de este estudio no se consideró esta opción.

A pesar de lo anterior, conviene mencionar que las variables de efectividad que se describen con mayor consistencia fueron: la evaluación global del medicamento y la administración de medicamentos de rescate durante el período esperado de presentar analgesia. La primera se ha evaluado tomando en consideración que es escala cualitativa con cuatro posibles resultados: excelente, bueno, regular y malo; para llevar a cabo el análisis cuantitativo en este estudio, utilizamos la forma que describe Kranke y cols.<sup>13</sup> donde agrupan en dos: buena (excelente/bueno) y mala (regular/malo) evaluación del medicamento. Al revisar los diferentes resultados de este estudio, se observa que en general hay correlación entre la intensidad del dolor y la evaluación global del medicamento.

Con respecto a los EA, se analizaron los reportados en cada estudio, de acuerdo con lo descrito por los autores. En términos generales, con las dosis de 20 y 40 mg de parecoxib se observó un buen margen de seguridad, independientemente del tipo de paciente o del comparador. En los diferentes resultados del presente estudio se observó que pudieron ser combinados hasta nueve síntomas, pero los más frecuentes fueron: náusea, vómito, cefalea y mareo. En general, frente a placebo u otros analgésicos no hubo diferencia en cuanto a la frecuencia de EA con parecoxib; sin embargo, es de señalar que en comparación con placebo se observó menor frecuencia de fiebre a dosis de 20 mg (Tabla 2).

Al analizar en cada uno de los tres grupos de cirugía, estos datos no fueron consistentes, pero el número de estudios para cada comparación se redujo; solamente en algunas de las comparaciones se mantuvo la menor frecuencia de fiebre en el grupo de parecoxib. Es importante señalar que dentro de los EA de los inhibidores de ciclooxigenasa-2 que más han despertado interés y preocupación son los efectos cardiovasculares; en los ECA incluidos en la presente revisión sistemática fueron buscados de manera intencionada, sin embargo, no fueron reportados, posiblemente esto está relacionado con el número de dosis administradas de parecoxib. Recientemente Shug y cols. reportaron que parecoxib y valdecoxib en pacientes con cirugías no cardíacas parecen no incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares al analizar los estudios realizados hasta el año 2004.<sup>31</sup>

De los aspectos relevantes que puede desprenderse del presente estudio es que existen dos áreas donde parecoxib parece tener una perspectiva interesante. Por ejemplo, el momento mejor de su administración; en dos estudios se ha tratado de determinar si la eficacia analgésica de parecoxib puede ser diferente si se administra antes o después de la cirugía. En uno<sup>28</sup> los resultados mostraron superioridad de la administración preoperatoria, al disminuir la frecuencia e intensidad del dolor en las horas después del término de la cirugía, caso contrario fue el estudio de Martínez y cols.<sup>25</sup> en el cual no hubo diferencia entre la administración antes o después de la cirugía. Estos dos estudios tienen características diferentes, por el número y características de los participantes; sin embargo, el estudio de Riest y cols. cumple con criterios más estrictos de calidad y número de pacientes.<sup>28</sup> En estudios futuros con otro tipo de pacientes debería ponerse a prueba la hipótesis que la administración previa a la cirugía es mejor.

Por otro lado, hasta ahora parecoxib ha sido evaluado principalmente en períodos cortos de tiempo. En esta revisión también se incluyeron cuatro ECA donde se evalúa el fármaco más allá del período perioperatorio hasta por cinco días. Sin embargo, sólo uno de los estudios específicamente tenía como objetivo determinar su utilidad en los cuatro días después de la cirugía, observándose que parecoxib fue una buena alternativa como analgésico.<sup>26</sup> De ahí que sería conveniente llevar a cabo más estudios para co-

nocer si el uso de parecoxib puede ser una opción y compararlo con los analgésicos que habitualmente se usan durante este período de tiempo, en particular en aquellos pacientes en los que no puede utilizarse la vía oral, pero teniendo en cuenta los posibles efectos adversos cardiovasculares.

Finalmente, a la luz de los resultados obtenidos de la presente revisión y como se ha sugerido con anterioridad<sup>32</sup> parece conveniente la realización de más estudios donde parecoxib se evalúe con otros analgésicos, además de análisis económicos donde se determine el costo-beneficio del uso de parecoxib, tal como el estudio de Tilleul y cols.<sup>33</sup> que con los datos obtenidos del ECA de Beaussier y cols.<sup>34</sup> con pacientes postoperados de inguinoplastía, concluyendo que a pesar que proparacetamol tiene un costo menor, la satisfacción fue mayor con parecoxib.

En conclusión, parecoxib a dosis de 40 mg es una opción analgésica efectiva durante las primeras horas del período postoperatorio en ortopedia, ya que confiere mejor respuesta analgésica que placebo y parece ser equivalente a otros analgésicos como ketorolaco, paracetamol o metamizol. Con respecto a la seguridad, parecoxib es similar a placebo y otros analgésicos en cuanto a la frecuencia de EA, pero puede tener ventajas, ya que con su uso se ha observado menor frecuencia de fiebre postoperatoria. Asimismo, se requieren de otros estudios donde se determine el mejor momento para la aplicación de parecoxib (antes o después de la cirugía) y su posible efectividad más allá del período perioperatorio.

**Financiamiento:** El presente trabajo científico se realizó con el apoyo financiero de Pfizer S.A. de C.V.

### Bibliografía

- Kumar N: Report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO, Geneva, June 2007. [www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/delphi\\_study\\_pain\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/delphi_study_pain_guidelines.pdf); 10-12-2008
- Olorunto WA, Galandiuk S: Managing the spectrum of surgical pain: Acute management of the chronic pain patient. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 169-75.
- Myles PS: Clinical update: postoperative analgesia. *Lancet* 2007; 369: 810-2.
- Brown AK, Christo PJ, Wu CL: Strategies for postoperative pain management. *Best Prac res Clin Anesth* 2004; 18: 703-17.
- Kehlet H, Wilmore DW: Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surgery* 2008; 248: 189-98.
- Ong CKS, Lirk P, Tan CH, et al: An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 2007; 5: 19-34.
- Laine L: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001; 120: 594-606.
- Simon LS: Biologic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 178-82.
- Kean WF, Buchanan WW: The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacol* 2005; 13: 343-70.
- Connolly TP: Cyclooxygenase-2 inhibitors in gynecology practice. *Clin Med Res* 2003; 1: 105-10.
- Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, et al: Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin and caffeine in alleviating migraine headache pain three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998; 55: 210-7.
- Kehlet H, Dahl JB: The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
- Kranke P, Morin A, Roewer N: Patients global evaluation of analgesia and safety of injected Parecoxib for postoperative pain: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99: 797-806.
- Stichtenoth DO, Frolich JC: The second generation of COX-2 inhibitors: what advantages do the newest offer? *Drugs* 2003; 63: 33-45.
- Offman JJ, MacLean CH, Straus WL, et al: A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol* 2002; 29: 804-12.
- Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD: Efficacy, tolerability and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2002; 325: 619.
- Coghlan JA, Forbes A, Bell SN, et al: Efficacy and safety of subacromial continuous ropivacaine infusion for pos/operative pain management following arthroscopic rotator cuff surgery: A protocol for randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 56.
- Jirarattananaphochai K, Thienthong S, Sriraj W, et al: Effect of parecoxib on postoperative pain alter lumbar spine surgery. *Spine* 2008; 33: 132-9.
- Butrón-López FG, Gómez-Blanco LA, Paz-García D, y cols.: Ketorolaco trometamina y parecoxib sódico como coadyuvantes de la anestesia general balanceada: sus efectos sobre los requerimientos transoperatorios de citrato de fentanilo. *Rev Mex Anestesiología* 2004; 27: 144-51.
- Graff J, Arabmotlagh M, Cheung R, Geisslinger G, Harder S: Effects of parecoxib and dipyron on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther* 2007; 29: 438-47.
- Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, et al: Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Orthop* 2002; 31: 336-43.
- Hubbard RC, Naumann TM, Traylor L, et al: Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 166-72.
- Malan TP, Marsh G, Hakki SI, et al: Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2003; 98: 950-6.
- Koppert W, Frotsch K, Huzurudin N, et al: The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 1170-6.
- Martinez V, Belbachir A, Jaber A, et al: The influence of timing of administration on the analgesic efficacy of parecoxib in the orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 1521-7.
- Viscusi ER, Gimbel JS, Halder AM, et al: A multiple-day regimen of parecoxib sodium 20 mg twice daily provides pain relief after total hip arthroplasty. *Anesth Analg* 2008; 107: 652-60.
- Grundmann U, Wornle C, Biedler A, et al: The efficacy of the non-opioid analgesic parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdisectomy. *Anesth Analg* 2006; 103: 217-22.
- Riest G, Peters J, Weiss M, et al: Preventive effects of perioperative parecoxib on post-dissection pain. *Br J Anaesth* 2008; 100: 2456-62.
- Desjardins PJ, Traylor L, Hubbard RC: Analgesic efficacy of preoperative parecoxib sodium in an orthopedic pain model. *J Am Podiatr Med Assoc* 2004; 94: 305-14.
- Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, et al: Oral valdecoxib and injected parecoxib for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology* 2003; 3: 1-9.

31. Schug SA, Joshi GP, Camu F, et al: Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data. *Anesth Analg* 2009; 108: 299-307.
32. Amabile CM, Spencer AP. Parecoxib for parenteral analgesia in post-surgical patients. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 882-6.
33. Tilleul P, Weickmans H, Sean PT, et al: Cost analysis applied to postoperative analgesia regimens: a comparison between parecoxib and paracetamol. *Pharm World Sci* 2007; 29: 374-9.
34. Beaussier M, Weickmans H, Paugam C, et al: A randomized, double-blind comparison between parecoxib sodium and paracetamol for parenteral postoperative analgesia after inguinal repair in adult patients. *Anesth Analg* 2005; 100: 1309-15.