

Analgesia preventiva con diclofenaco y parecoxib sódico en cirugía ortopédica

Dr. Carlos de la Paz-Estrada,* Dr. Carlos Antonio Vilaplana-Santalo,**
Dr. Ramón Eloy Perdomo-Gutiérrez***

- * Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Máster en Urgencias Médicas. Investigador Agregado. Profesor Asistente. Hospital General Docente «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero» Moa, Holguín. Cuba.
- ** Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Máster en Urgencias Médicas. Profesor Asistente. Hospital Clínico-Quirúrgico «Amalia Simoni» Camaguey. Cuba.
- *** Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Máster en Neuroanestesia. Hospital Universitario Calixto García. Habana. Cuba.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Carlos de la Paz-Estrada
Edificio 14 Apto. 14 Rpto. Rolo Monterrey
Moa Holguín Cuba
83330
E-mail: carlosdelapaz@moa.hlg.sld.cu

Recibido para publicación: 13-08-10.

Aceptado para publicación: 22-01-11.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la eficacia analgésica del diclofenaco y parecoxib sódico en el control del dolor postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía ortopédica. **Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego en 82 pacientes sometidos a cirugía ortopédica en el Hospital «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero», Holguín, Cuba, desde septiembre 2009 a mayo del 2010, cuyas edades oscilaron entre 18 y 55 años. Se dividieron en dos grupos de 41 cada uno. Grupo I: diclofenaco 75 mg y grupo II: parecoxib sódico 40 mg, intravenoso, 30 minutos antes de la intervención. Aplicamos anestesia general orotraqueal y se registró tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y tensión arterial media en varias etapas del acto anestésico: basal, transoperatorio, y primeros minutos del postoperatorio, así como los efectos adversos más frecuentes. Se midió la intensidad del dolor en el postoperatorio a través de la Escala Visual Análoga. **Resultados:** Se obtuvo buena analgesia con ambos fármacos en el postoperatorio, pero no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($p = 0.06$). **Conclusiones:** Se encontró evolución favorable del dolor en ambos grupos. Los efectos adversos que se presentaron fueron epigastralgias en 7.3% pacientes donde se administró diclofenaco, náuseas en 14.6% pacientes del grupo I y 4.8% en el grupo II; vómitos en 21.9% pacientes del grupo I y 2.4% pacientes en el grupo II.

Palabras clave: Analgesia preventiva, diclofenaco, parecoxib.

SUMMARY

Objectives: Evaluating the analgesic efficacy of diclofenac and parecoxib sodium in the control of the postoperative pain of patients audited of orthopedic surgery. **Material and methods:** A prospective study was accomplished, aleatory and blind look-alike in 82 patients submitted to orthopedic surgery at the Hospital «Guillermo Luis Fernández Hernández Baquero», Holguín, Cuba, since september to may of 2010 whose ages oscillated between 18 and 55 years. Divided in two groups of 41 each one. Group I: diclofenac 75 mg and Group II: parecoxib sodium 40 mg, intravenous, 30 minutes before intervention. We applied general anesthesia orotraqueal and systolic blood pressure, heart rate and mean arterial pressure in several stages of the anesthetic act were registered: basal, trans-operative, and first minutes of the aftercare as well as the adverse effects more frequent. We measured the intensity of the pain in the aftercare through the Visual Analogous Scale. **Results:** Good analgesia with both pharmaceuticals in the aftercare was obtained, but he did not find statistically significant difference among themselves ($p = 0.06$). **Conclusions:** We found excellent evolution of the pain in both groups. The adverse effects

that showed up were epigastralgias in 7.3 patient % where managed him diclofenac, nausea in 14.6 patient % of the Group I and 4.8% in the Group II; vomiting in 21.9 patient % of the Group I and 2.4% patient in the Group II.

Key words: Preventive analgesia, diclofenac, parecoxib.

INTRODUCCIÓN

Con los avances en los conocimientos de los procesos de transducción, transmisión, modulación y percepción cognoscitiva del dolor, comenzaron a desarrollarse diferentes métodos para llevar a cabo lo que venía conociéndose como analgesia preventiva para aplicarlo en los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos. Esta perspectiva incluye desde la infiltración de anestésico local en la herida, bloqueos epidurales o subaracnoideos con anestésicos locales, opioides o ambos, hasta la administración por vía oral o parenteral de opiáceos, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o ketamina⁽¹⁻³⁾.

Los AINEs carecen de muchos de los efectos secundarios de los opioides y por ello son cada vez más utilizados en el manejo del dolor agudo y postquirúrgico a pesar de sus propios inconvenientes. Inhiben la síntesis de prostaglandinas que tienen una función importante en la mediación de las respuestas al dolor. Al disminuir la producción de estos metabolitos mediadores del dolor, estos fármacos pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento del dolor postoperatorio. Esta inhibición se produce a nivel de la ciclooxigenasa que existe en dos isoformas: ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2)⁽⁴⁾.

La COX-1 se expresa constitutivamente en todos los tejidos normales y regula la producción de prostaglandinas para el funcionamiento celular y la 2 que es una forma inducible de la enzima que normalmente se encuentra en cantidades muy bajas en el tejido saludable. La COX-2 no se encuentra en las plaquetas o en el intestino. Se aumenta por los siguientes estímulos: dolor endotoxinas bacterianas, FNT (Factor de necrosis tumoral) e interleucinas. Por esta razón, su inhibición puede tener menores efectos secundarios y mejor eficacia⁽⁵⁻⁷⁾.

Los AINES no selectivos pueden provocar sangrado perioperatorio por disfunción plaquetaria y es por ello que los nuevos fármacos inhibidores de la enzima COX-2, selectivos conocidos como COXIBS, son una alternativa atractiva. La evidencia soporta el papel de las prostaglandinas (PG) derivadas de la COX-2 como mediadores en la nocicepción y sensibilización periférica o hiperalgnesia. Los estudios clínicos han demostrado que los COXIBS son útiles como analgésicos en el pre y postoperatorio reduciendo los requerimientos de opioides en el postoperatorio^(8,9).

El diclofenaco es un fármaco que se administra por vía oral, rectal, intramuscular e intravenosa. Después de la administración oral es rápida y completamente absorbido a los 10

minutos, alcanzando niveles pico plasmáticos a la hora (0.33 a 2 horas), se distribuye por todo el organismo incluso en el líquido sinovial; su metabolismo es hepático y su excreción es biliar y renal^(10,11). El parecoxib sódico se trata de una prodroga del valdecoxib, lo cual significa que por sí mismo no tiene ningún efecto inhibitorio sobre la COX-2, y por lo tanto tampoco posee efectos analgésicos, sino que después de su administración parenteral, prácticamente todo el parecoxib sódico es transformado a valdecoxib el cual es el que tiene los efectos farmacológicos de inhibición de la COX-2 y analgesia; la vida media plasmática de parecoxib es de 22 minutos, después de la administración intramuscular (IM) de 20 mg, la concentración máxima plasmática (Cmax) de valdecoxib se alcanza en 1 hora⁽¹²⁾.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia analgésica del diclofenaco y parecoxib sódico en la analgesia preventiva del dolor postoperatorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego en 82 pacientes intervenidos quirúrgicamente para cirugía ortopédica en el Hospital General Docente «Guillermo Luis Fernández Hernández-Baquero», desde septiembre de 2009 a mayo del 2010, previa autorización del Comité de Ética y consentimiento informado de los pacientes. Se dividieron en dos grupos:

- Grupo I diclofenaco: 75 mg (n = 41)
- Grupo II parecoxib sódico: 40 mg (n = 41)

Criterios de inclusión:

- Edad entre 18 y 55 años
- Clasificación I y II según la American Society of Anesthesiologists

Criterios de exclusión:

- Hipersensibilidad a los AINEs (referida)
- Alteraciones cuantitativas y cualitativas de la coagulación

A todos los pacientes se les administró el medicamento por vía intravenosa (IV) 30 minutos antes del proceder quirúrgico, diluidos en solución salina fisiológica 0.9%. Se premedicaron con midazolam 2 mg IV, ondansetron 4 mg y dexametasona 8 mg.

Se monitorizó el registro continuo de electrocardiograma (ECG), la tensión arterial de forma no invasiva (TAM), frecuencia cardíaca (FC) y saturación de la hemoglobina (SpO_2).

A todos los pacientes se les realizó inducción anestésica con propofol a la dosis de 2 mg/kg, atracurio 0.4 mg/kg y se insertó la máscara laríngea ProSeal manualmente según peso del paciente. Se acoplaron a un ventilador volumétrico TAKAOKA, con un volumen corriente de 8 mL/kg. Durante el mantenimiento se utilizó mezcla oxígeno-óxido nítrico con una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) de 0.50 y la analgesia con dosis de fentanilo en infusión continua según demanda del paciente, así como bolos de atracurio 0.20 mg/kg según necesidad.

En el postoperatorio se midió la intensidad del dolor en la sala de recuperación, a los 30 minutos, 2 y 4 horas a través de la *Escala Visual Análoga* (EVA)⁽¹³⁾:

- Dolor ligero (1 a 3)
- Dolor moderado (4 a 6)
- Dolor severo (7 a 9)
- Dolor insoportable (10)

Los parámetros circulatorios evaluados FC y TAM se registraron en diferentes momentos del perioperatorio así como los efectos adversos más frecuentes.

La TAM se calculó de acuerdo a la fórmula:

TAM: $\text{TAS} - 2\text{TAD}/3$.

Como el dolor agudo postoperatorio en algunos casos no cede completamente con la primera línea de manejo, se adicionaron posteriormente bolos de tramadol de 50 a 100 mg de acuerdo al nivel del dolor expresado por el paciente hasta cuando la evaluación de la EVA fue menor de 3.

Se registraron los efectos adversos más frecuentes.

Para el análisis estadístico se incluyeron medidas de resumen para variables cualitativas (porcentaje) y cualitativas (media aritmética y desviación estándar). Para la comparación de los parámetros hemodinámicos se empleó la prueba t de Student y el análisis de analgesia postoperatoria con prueba de Chi cuadrado (χ^2). Todo valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 82 pacientes, dividiéndose aleatoriamente en dos grupos. El grupo I ($n = 41$), pacientes tratados con 75 mg de diclofenaco y grupo II ($n = 41$), pacientes tratados con 40 mg de parecoxib sódico, edades comprendidas entre 19 y 55 años (42.5 ± 10.5 años).

Sexo: Grupo I: 12 pacientes mujeres (29%) y 29 hombres (71%); grupo II: 16 mujeres (39%) y 25 hombres (61%).

Los resultados en el alivio del dolor según EVA se muestra en la figura 1; a pesar de la adecuada analgesia con ambos fármacos en el postoperatorio basados en parámetros por debajo de 3 en esta escala, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en las primeras cuatro horas ($p = 0.06$).

Los valores promedios de la TAM basal en el grupo I 90.2 ± 0.93 mmHg y en el grupo II 86.4 ± 0.94 mmHg; en el transoperatorio del grupo I fueron 84.2 ± 1.13 mmHg y en el grupo II 81.6 ± 1.6 mmHg ($p = 0.08$); finalmente, en el postoperatorio, el grupo I 89.2 ± 1.03 mmHg y en el grupo II 87.14 ± 1.02 mmHg ($p = 0.07$). En ambos períodos, los cambios en este parámetro no fueron significativos (Figura 2).

Las variaciones observadas en la FC promedio en el transoperatorio posterior a la aplicación de diclofenaco en el grupo I fue de 81.4 ± 1.22 latidos/minuto; con el grupo II 74.3 ± 0.96 latidos/minuto ($p=0.001$); en el postoperatorio grupo I 85.1 ± 1.30 y en el grupo II 77.7 ± 0.85 ($p = 0.001$). Estos resultados fueron significativos al comparar ambos grupos (Figura 3).

Los efectos adversos que se presentaron fueron epigastralgias en 3 pacientes (7.3%) donde se administró diclofenaco, náuseas en 6 pacientes (14.6%) del grupo I y 2 (4.8%) en el grupo II; vómitos en 9 pacientes (21.9%) del grupo I y un paciente (2.4%) en el grupo II.

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en el estudio apoyan lo descrito en la literatura relacionado con la aplicación y el beneficio del uso de los AINEs en la obtención de analgesia postoperatoria, sobre todo el parecoxib sódico y diclofenaco; con ambos fármacos se observó durante las primeras 4 horas del

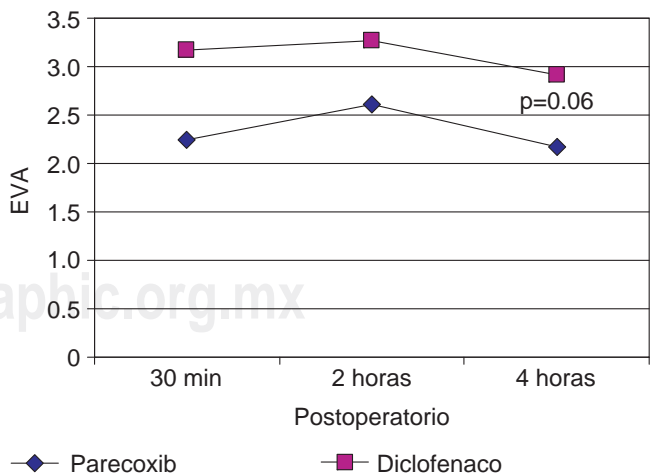


Figura 1. Curso temporal del EVA promedio.

postoperatorio disminución en los valores de la EVA pero éstos no fueron significativos entre ellos ($p = 0.06$).

Pandazi et al⁽¹⁴⁾ en su estudio con 41 pacientes sometidos a cirugía oncológica de colon, utilizan 40 mg IV de parecoxib sódico antes y después de la incisión de la piel, y demuestran los efectos positivos en la producción de interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α) observados a las 24 horas de administrado. En nuestro trabajo obtuvimos resultados favorables en la calidad de la analgesia con este fármaco.

Aunque se obtuvo más analgesia con el uso del parecoxib en relación al diclofenaco, no coincidimos con lo publicado por Leykin y su grupo⁽¹⁵⁾ donde el parecoxib sódico no fue superior al paracetamol en un estudio aleatorio, doble ciego con 50 pacientes sometidos a cirugía nasal; sin embargo, al compararlo con 30 mg de ketorolaco los resultados fueron alentadores⁽¹⁶⁾.

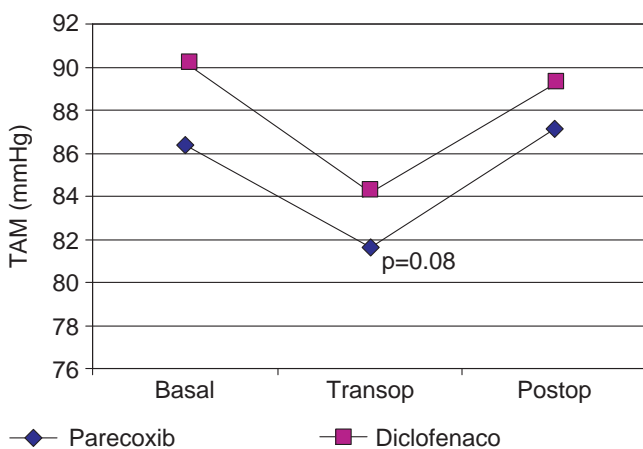


Figura 2. Comportamiento de la presión arterial media perioperatoria en ambos grupos.

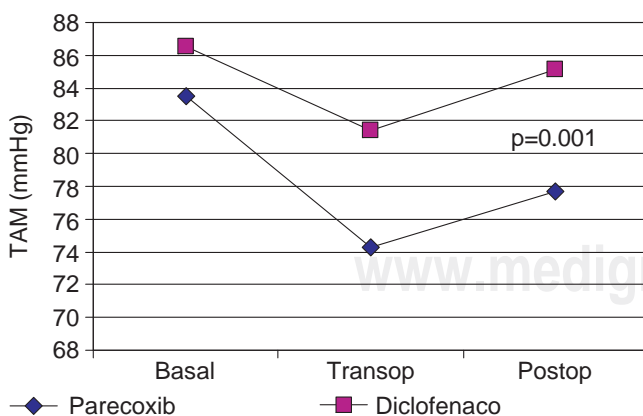


Figura 3. Comportamiento de la frecuencia cardíaca media perioperatoria en ambos grupos.

En el reporte realizado por Martínez et al⁽¹⁷⁾ en 62 pacientes a los cuales les realizaron artroplastía de rodilla, el parecoxib sódico no provocó analgesia preventiva, lo cual se aparta de los resultados obtenidos en nuestro trabajo. También se suma a los autores antes mencionados el estudio de Jones et al⁽¹⁸⁾ con 82 casos controlados con placebo.

En relación al diclofenaco, ha sido también ventajoso su uso en nuestros pacientes y su aplicación se extiende además a pacientes que son sometidos a cesárea⁽¹⁹⁻²¹⁾, procedimientos urológicos⁽²²⁾, entre otros.

Otros estudios reportan resultados contradictorios al obtenido por el nuestro al utilizarlo como analgesia preventiva, tal es el caso del ensayo doble ciego y controlado con placebo propuesto por Canbay y su grupo⁽²³⁾ en 43 pacientes a dosis de 1 mg/kg IM y en combinación con remifentanyl y ketamina donde no se encuentran efectos aditivos ni preventivos. Yukawa et al⁽²⁴⁾, sin embargo, aplicando el concepto de analgesia preventiva demostraron que el efecto del diclofenaco fue favorable pero de corta duración y necesitaron más suplementos del mismo para mantener la analgesia.

Las variaciones de la TAM en nuestro trabajo no fueron significativas en el perioperatorio aunque se evidenció una disminución significativa de la frecuencia cardíaca con el parecoxib sódico ($p = 0.001$) que la atribuimos a su potencia analgésica.

A pesar de que los efectos adversos encontrados en ambos grupos no fueron considerables debemos destacar que en algunos estudios como el de Munsterhjelm et al⁽²⁵⁾ evaluaron la actividad plaquetaria en relación a la liberación de tromboxano B y concluyen que el parecoxib no interactúa con las plaquetas; igualmente las conclusiones hechas por McKean y su grupo⁽²⁶⁾ basados en dicha actividad, demostraron que sólo tres de 110 pacientes presentaron trastornos hemorrágicos cuando se les realizó amigdalectomías luego de utilizar el diclofenaco. En nuestro trabajo no se presenciaron trastornos en la actividad plaquetaria que conllevaran a hemorragias.

Las náuseas y los vómitos fueron más frecuentes en los pacientes a los cuales se les administró el diclofenaco no coincidiendo con otros reportes en donde con el uso de este analgésico se disminuyó esta incidencia e incluso los efectos de sedación⁽²⁷⁾.

No reportamos pacientes con depresión respiratoria coincidiendo con los beneficios aportados por ambos medicamentos en esta función⁽²⁸⁾.

Se presentaron tres pacientes a los cuales se les administró el diclofenaco y presentaron epigastralgia en el postoperatorio lo que relacionamos a la inhibición de la COX-1 propia de estos fármacos.

Concluimos que encontramos una evolución favorable del dolor en el postoperatorio en los pacientes que recibieron diclofenaco y parecoxib sódico.

REFERENCIAS

1. Bonica JJ. Definitions of taxonomy of pain. In: Management of pain. Ed. by Bonica JJ. Philadelphia: Lea & Febinger 1990;18-27.
2. Mc Quay HJ. Pre-emptive analgesia a systematic review of clinical studies. *Ann-Med* 1995;27:249-52.
3. Tatsuhico M, Shuji D, Hiroyuki Sh. Spinal antinociceptive effects of epidural nonsteroidal antiinflammatory drugs on nitric oxide-induced hyperalgesia in rat. *Anesthesiology* 1999;91:198-206.
4. Klein M, Andersen LP, Harvald T, Rosenberg J, Gogenur I. Increased risk of anastomotic leakage with diclofenac treatment after laparoscopic colorectal surgery. *Dig Surg* 2009;26:27-30.
5. Karaaslan D, Sivaci RG, Akbulut G, Dilek ON. Preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled study. *Pain Pract* 2006;6:237-41.
6. Marković AB, Todorović L. Postoperative analgesia after lower third molar surgery: contribution of the use of long-acting local anesthetics, low-power laser, and diclofenac. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:e4-8.
7. Ausems ME, Hulstewé KW, Hooymans PM, Hoofwijk AG. Postoperative analgesia requirements at home after inguinal hernia repair: effects of wound infiltration on postoperative pain. *Anaesthesia* 2007;62:325-31.
8. Gehling M, Arndt C, Eberhart LH, Koch T, Krüger T, Wulf H. Postoperative analgesia with parecoxib, acetaminophen, and the combination of both: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients undergoing thyroid surgery. *Br J Anaesth* 2010;104:761-7.
9. Apfelbaum JL, Desjardins PJ, Brown MT, Verburg KM. Multiple-day efficacy of parecoxib sodium treatment in postoperative bunionectomy pain. *Clin J Pain* 2008;24(9):784-92.
10. Leont'ev DV, Babaev BD, Shishkov MV, Povarnin OI, Ostrel'kov IF. Postoperative analgesia with nonsteroid anti-inflammatory drugs in children. *Anesteziol Reanimatol* 2004;54-7.
11. van der Marel CD, Anderson BJ, Rømsing J, Jacqz-Aigrain E, Tibboel D. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Paediatr Anaesth* 2004;14:443-51.
12. Niruthisard S, Werawataganon T, Bunburaphong P, Ussawanophakiat M, Wongsakornchaikul C, Toleb K. Improving the analgesic efficacy of intrathecal morphine with parecoxib after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2007;105:822-4.
13. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AT, et al. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 1998;86:102-106.
14. Pandazi A, Kapota E, Matsota P, Paraskevopoulou P, Derveniz C, Kostopanagiotou G. Preincisional *versus* postincisional administration of parecoxib in colorectal surgery: effect on postoperative pain control and cytokine response. A randomized clinical trial. *World J Surg* 2010 Jun 26.
15. Leykin Y, Casati A, Rapotec A, Dalsasso M, Barzan L, Fanelli G, Pellis T. Comparison of parecoxib and propacetamol in endoscopic nasal surgery patients. *Yonsei Med J* 2008;49:383-8.
16. Leykin Y, Casati A, Rapotec A, Dal Sasso M, Barzan L, Fanelli G, Pellis T. A prospective, randomized, double-blind comparison between parecoxib and ketorolac for early postoperative analgesia following nasal surgery. *Minerva Anesthesiol* 2008;74:475-9.
17. Martinez V, Belbachir A, Jaber A, Cherif K, Jamal A, Ozier Y, Sessler DI, Chauvin M, Fletcher D. The influence of timing of administration on the analgesic efficacy of parecoxib in orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2007;104:1521-7.
18. Jones SJ, Cormack J, Murphy MA, Scott DA. Parecoxib for analgesia after craniotomy. *Br J Anaesth* 2009;102:76-9.
19. Lavand'homme PM, Roelants F, Waterloo H, De Kock MF. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2007;106:1220-5.
20. Zohar E, Shapiro A, Eidinov A, Fishman A, Fredman B. Postcesarean analgesia: the efficacy of bupivacaine wound instillation with and without supplemental diclofenac. *J Clin Anesth* 2006;18:415-21.
21. Dahl V, Hagen IE, Sveen AM, Norseng H, Koss KS, Steen T. High-dose diclofenaco for postoperative analgesia after elective caesarean section in regional anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2002;11:91-4.
22. Kara C, Resorlu B, Cicekbilek I, Unsal A. Analgesic efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after transurethral resection of prostate. *Int Braz J Urol* 2010;36:49-54.
23. Canbay O, Karakas O, Celebi N, Peker L, Coskun F, Aypar U. The preemptive use of diclofenac sodium in combination with ketamine and remifentanyl does not enhance postoperative analgesia after laparoscopic gynecological procedures. *Saudi Med J* 2006;27:642-5.
24. Yukawa Y, Kato F, Ito K, Terashima T, Horie Y. A prospective randomized study of preemptive analgesia for postoperative pain in the patients undergoing posterior lumbar interbody fusion: continuous subcutaneous morphine, continuous epidural morphine, and diclofenac sodium. *Spine* 2005;30:2357-61.
25. Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Influence on platelet aggregation of i.v. parecoxib and acetaminophen in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2006;97:226-31.
26. McKean SA, Lee MS, Hussain SS. Comparative study of post-tonsillectomy hemorrhage with the use of diclofenac *versus* dihydrocodeine for postoperative analgesia and review of the literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;37:577-81.
27. Ng A, Parker J, Toogood L, Cotton BR, Smith G. Does the opioid-sparing effect of rectal diclofenac following total abdominal hysterectomy benefit the patient? *Br J Anaesth* 2002;88:714-6.
28. Blake DW, Yew CY, Donnan GB, Williams DL. Postoperative analgesia and respiratory events in patients with symptoms of obstructive sleep apnoea. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:720-5.