

Rev. Soc. Esp. Dolor
3: 185-193; 2007

Estabilidad de parecoxib en dilución con otros fármacos y administración en perfusión continua IV para el control del dolor postoperatorio

P. Acín¹, C. Bono², R. Martínez¹, A. Faci¹, E. Facorro¹, I. Manzanares¹, M^a J. Velamazán¹, M^a. Sanz¹, E. Pastor¹

Acín P., Bono C., Martínez R., Faci A.,
Facorro E., Manzanares I., Velamazán M^a J.,
Sanz M^a., Pastor E.

Stability of parecoxib in dilution with other drugs and administered in continuous intravenous infusion for the management of postoperative pain

SUMMARY

Objective

To evaluate the stability of parecoxib in a portable elastomeric pump system for IV infusion in dilution with opioids (morphine chloride, pethidine or tramadol), antiemetics and saline solution during 24 hours in the postoperative period; as well as to verify the analgesic result, the incidence of side effects and the degree of satisfaction in patients undergoing major surgery that were eligible for treatment with these drugs.

Material and Methods

The infuser pump is a light disposable device with an elastomeric deposit to administer the medication. Several tests combining parecoxib, opioids, antiemetics and saline solution

were carried out and its stability was demonstrated during 24 hours.

The mixture was then observed in several occasions and was shown that the dilution always remained stable, clear, with no particles and transparent; therefore it was decided to use that combination in the IV infuser for the treatment of postoperative pain, always under the anaesthesiologist supervision. A total of 118 patients were studied, 46 women (39%) and 72 men studied (61%), ASA I-IV, mean age 59.75 +/- 14.25 (18-89); 92 (78%) underwent general surgery procedures and 26 (22%) urologic ones.

The filling of infuser according to ASA, age and type of surgery of the patient, was made with: parecoxib 80 mg + metoclopramide CL H 20 or 30 mg + saline solution for the 118 patients, morphine chloride was added in 65 patients, pethidine in 30 and tramadol in 23, during 24 hours after surgery. Pain was assessed using a VAS in both at arrival in the PACU and 24 hours after the surgical procedures. Analgesic outcome, side effects and degree of satisfaction were recorded.

Results

The analgesic outcome was very good in 60 patients (50.85%); good in 40 (33.90%); regular in 12 (10.17%) and the treatment was interrupted 6 (5%) due to side effects. Side effects were present in 30 (25%) cases: 4 with perspiration (3%), 1 with disorientation (0.8%) and 7 with somnolence and dizziness (6%) 3 of them with interruption of the treatment. For nausea and vomiting, 18 patients needed antiemetics rescue, and in 3 cases it was necessary to suspend the treatment.

The degree of satisfaction reported by patients was: very satisfactory in 56 patients (47.5%); satisfactory in 46 (39%), inadequate in 10 (8.5%) and the treatment was suspended in 6 (5%) due to side effects.

Conclusions

The possibility of using parecoxib alone or in combination with other drugs in continuous IV perfusion for acute postoperative pain is an important option to be considered.

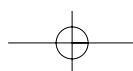
Key words: parecoxib, stability, COX-2 specific inhibitor.

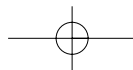
¹ FEA Anestesia y Reanimación

² Jefa de la Unidad de Anestesia y Reanimación

Hospital Royo Villanova
Servicio de Anestesiología y Reanimación
Avda. San Gregorio nº 30
50015 Zaragoza
Teléfono 976466910

Recibido: 08/04/2006
Aceptado: 30/01/2007





RESUMEN

Objetivo

Evaluar la estabilidad de parecoxib en un sistema de infusión continua elastomérica portátil IV para 24 horas, en dilución con opiáceos (cloruro mórfico, meperidina ó tramadol), antieméticos y suero fisiológico, durante las 24 horas del postoperatorio; así como, comprobar el resultado analgésico, la aparición de efectos secundarios y el grado de satisfacción de pacientes intervenidos de cirugía mayor susceptibles de tratamiento con dichos fármacos.

Material y Métodos

El infusor es un dispositivo desechable y ligero con un depósito elastomérico para administrar medicación. Se realizaron varias pruebas mezclando parecoxib, opiáceos, antieméticos y suero fisiológico y se observó su estabilidad durante 24 horas.

Procedimos a observar la mezcla en repetidas ocasiones y la dilución siempre permaneció estable, clara, sin partículas y transparente; por lo que se decidió utilizar dicha mezcla en el infusor IV para el tratamiento del dolor postoperatorio, siempre bajo la supervisión de un anestesiólogo. Se estudiaron un total de 118 pacientes, 46 mujeres (39%) y 72 hombres (61%), ASA I-IV, edad media 59,75 +/- 14,25 (18-89), 92 (78%) fueron intervenidos de cirugía general y 26 (22%) de urología.

El llenado del infusor según ASA, edad y tipo de intervención del paciente, se realizó con: parecoxib 80 mg + metoclopramida Cl H 20 ó 30 mg + suero fisiológico en los 118 pacientes, se añadió cloruro mórfico en 65 pacientes, meperidina en 30 y tramadol en 23, a administrar en 24 horas tras la intervención quirúrgica.

Se valoró la intensidad del dolor según EAV a la llegada a la Sala de Despertar y a las 24 horas, resultado analgésico, efectos secundarios y grado de satisfacción.

Resultados

El resultado analgésico fue muy bueno en 60 pacientes (50,85%); bueno en 40 (33,90%); regular en 12 (10,17%) y suspendido el tratamiento en 6 (5%) por efectos secundarios. Los efectos secundarios aparecieron en 30 casos (25%): 4 con sudoración (3%), 1 con desorientación (0,8%) y 7 con somnolencia y mareo (6%) 3 de ellos con interrupción del tratamiento. En cuanto a las náuseas y/o vómitos: 18 pacientes necesitaron rescate antiemético, y en 3, hubo que suspender el tratamiento.

El grado de satisfacción del paciente fue: muy satisfactorio en 56 pacientes (47,5%); satisfactorio en 46 (39%), deficiente en 10 (8,5%) y suspendido el tratamiento en 6 (5%) por efectos secundarios.

Conclusiones

La posibilidad de utilizar parecoxib sólo o unido a otros fármacos en perfusión continua IV para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, es una opción a considerar.

Palabras clave: parecoxib, estabilidad, inhibidor selectivo COX-2.

INTRODUCCIÓN

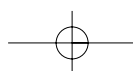
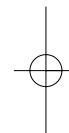
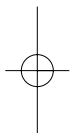
Los efectos terapéuticos de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos son consecuencia de su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas (PGs) a través del bloqueo de la ciclooxigenasa (COX). Los AINE inhibidores selectivos de la COX-2, tienen un perfil de seguridad superior a nivel gastrointestinal y hematológico (1, 2).

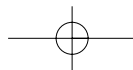
Los preparados COXIB han sido los pioneros en constituir la primera familia de los inhibidores selectivos de la COX-2 y abarcan el rofecoxib (3) y el celecoxib (4), que son llamados de primera generación, mientras que valdecoxib y parecoxib, entre otros, forman parte de la segunda generación de moléculas. Son derivados diarilheterocíclicos y su selectividad para la COX-2 se debe a su mayor tamaño molecular conseguido por la inclusión de grupos sulfonamida en su estructura (5). El mayor tamaño de la molécula impide su ajuste dentro del punto de unión de la COX-1, aunque puede unirse fácilmente a la estructura de la COX-2.

La segunda generación de inhibidores COXIB parece ser más eficaz que la primera generación. Parecoxib sódico, ha demostrado una mejor tolerabilidad gastrointestinal que la de ketorolaco o naproxeno (6).

Desde el punto de vista clínico, el contratiempo más importante ocurrido con los COXIB se produjo, en el 2001, a partir de la publicación de una revisión que cuestionó su seguridad cardiovascular (7). Estudios posteriores, incluyendo un mayor número de pacientes confirmaron que no existían evidencias de un mayor riesgo cardiovascular de los COXIB cuando se comparó con placebo o AINE convencionales (8).

Parecoxib es el primer y único inhibidor selectivo de la COX-2 que puede administrarse por vía parenteral, IV/IM, indicado en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio a corto plazo, lo que supone una novedad dentro del arsenal terapéutico disponible hasta el momento. Es un producto liofilizado y su componente activo, posee un grupo ionizable con una pka de aproximadamente 4,9. Parecoxib sódico es un profármaco que es hidrolizado rápidamente por las esterasas hepáticas y convertido en valdecoxib, la sustancia farmacológicamente activa (9). No inhibe la COX-1, por lo que evita la hemorragia excesiva asociada con la intervención quirúrgica y presenta un





ESTABILIDAD DE PARECOXIB EN DILUCIÓN CON OTROS FÁRMACOS Y ADMINISTRACIÓN EN PERFUSIÓN CONTINUA IV PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO

187

perfil de seguridad gastrointestinal más favorable que los AINE convencionales.

La rápida conversión de parecoxib en valdecoxib asegura una concentración plasmática eficaz en un corto período de tiempo con una duración prolongada. El incremento de la concentración plasmática de valdecoxib se correlaciona a la perfección con el inicio y la duración del efecto analgésico (10-12). La rápida presencia de valdecoxib en plasma permite una elevada rapidez de acción del fármaco, por lo que el inicio del efecto analgésico se establece entre los 7-13 minutos tras la inyección IV/IM de una dosis de 40 mg de parecoxib (13). La duración de la analgesia varía en función de la dosis y tipo de dolor, y se sitúa entre 6 y más de 12 h. tras su administración.

En cuanto a la seguridad cardiovascular de parecoxib, en junio de 2005, tras una revisión de los inhibidores selectivos de la COX-2, la Agencia Europea del medicamento (EMA) recomienda las siguientes contraindicaciones y precauciones para estos productos:

- Los COX-2 no deben ser utilizados en pacientes con enfermedad coronaria isquémica y/o enfermedad cerebrovascular (ictus) establecida, y tampoco en pacientes con enfermedad arterial periférica.
- Tener precaución a la hora de prescribir los inhibidores de la COX-2 a pacientes con factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión, hiperlipemia, diabetes o personas fumadoras.
- Considerando la asociación entre riesgo cardiovascular y la exposición a los inhibidores de la COX-2, se aconseja a los profesionales que prescriban las dosis efectivas más bajas durante el menor tiempo posible de tratamiento.
- Como advertencia adicional, se establece que, reacciones de hipersensibilidad y reacciones cutáneas raras, pero algunas veces mortales, pueden ocurrir con cualquiera de los inhibidores de la COX-2. En la mayoría de los casos, estas reacciones se producen durante el primer mes de uso, y los prescriptores deben tener en cuenta que los pacientes con un historial de alergia a medicamentos pueden presentar mayor riesgo.

Teniendo en cuenta todas las consideraciones que acabamos de describir, pensamos que parecoxib presenta una serie de ventajas importantes a destacar:

- En la actualidad, es el único inhibidor selectivo de la COX-2 disponible por vía parenteral.
- El inicio de efecto analgésico es rápido (7-13

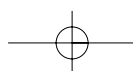
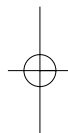
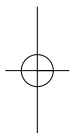
min.) y el nivel máximo se alcanza a las 2 h. de su administración. Su eficacia analgésica ha sido comparada con morfina 4 mg IV y ketorolaco 30 mg IV (14-16).

- Parecoxib no produce alteración de la agregación plaquetaria ni del tiempo de sangrado (17-19) lo que permitirá disponer de una opción terapéutica para pacientes con dolor y trastornos en la coagulación, disminuir el riesgo de sangrado en cirugías muy agresivas y que se pueda administrar preoperatoriamente con seguridad (20, 21) sin aumentar el riesgo de sangrado intra y postoperatorio.
- Presenta un mejor perfil de seguridad gastrointestinal que los AINE no selectivos estudiados (22-24).
- No presenta interacciones con fármacos anestésicos como propofol, midazolam, óxido nitrógeno/isoflurano, fentanilo y otros fármacos como heparina, morfina, etc. lo que permite asociarlo a estos compuestos sin problemas (18, 25).
- Disminuye la necesidad de opiáceos (hasta un 40%) manteniendo la eficacia clínica, lo que conlleva a una menor incidencia de reacciones adversas de estos fármacos (26-30) (mareos, somnolencia, estreñimiento, náuseas, vómitos y depresión respiratoria) y la rápida restauración de las funciones fisiológicas normales (31).

La administración conjunta de inhibidores selectivos de la COX-2 con opiáceos provoca una potenciación de algunas de sus acciones farmacológicas (32). El resultado de esta combinación es un mejor perfil terapéutico y una reducción en la toxicidad gastrointestinal y renal.

En cuanto a la valoración de la estabilidad de parecoxib sódico nos hemos basado en el trabajo desarrollado por IM Crane et cols. (33) que demostraron que es un fármaco estable tras su reconstitución con cloruro sódico o dextrosa al 5%, a temperatura ambiente, en viales o jeringuillas de plástico o cristal (34) por encima de 48 h. No se recomienda utilizar ringer lactado para la reconstitución porque cristaliza el fármaco. El producto permanece tras su dilución sin degradación física ni química alguna, e incluso cuando se inspecciona a las 8, 24 y 48 h. sigue libre de partículas o cristales (35-37). El método que utilizaron en el ensayo a cerca de la estabilidad de parecoxib fue validado por la Internacional Conference on Harmonization (ICH) (38, 39).

Ya se han publicado unos resultados preliminares de este trabajo, valorando la estabilidad de parecoxib



con un número de pacientes menor (40), la muestra de casos incluida en nuestro estudio es superior.

OBJETIVO

Evaluar la estabilidad de parecoxib en un sistema de infusión continua elastomérica portátil IV para 24 horas, en dilución con opiáceos (cloruro mórfico ó meperidina ó tramadol), antiemético (metoclopramida clorhidrato) y suero fisiológico, durante las primeras 24 h. del postoperatorio; así como, comprobar el resultado analgésico, la aparición de efectos secundarios y el grado de satisfacción de pacientes intervenidos de cirugía mayor (cirugía general y urología) que fueron susceptibles de tratamiento con dichos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El sistema de infusión elastomérico portátil utilizado era de la marca Baxter con un volumen nominal de 48 ml. Es un dispositivo desechable y ligero con un depósito elastomérico para administrar medicación. Cuando está lleno, el dispositivo infusor funciona con una presión interna constante y el contenido se administra a través de un filtro de partículas y un reductor de flujo.

El dispositivo infusor está diseñado para proporcionar un flujo continuo de medicación durante el período de infusión con la velocidad de flujo nominal indicada en el dispositivo. Los datos de funcionamiento demuestran que el 95% del producto proporciona el volumen nominal dentro del +/- 10% del tiempo de administración nominal.

Se realizaron varias pruebas mezclando en jeringas de 50 ml parecoxib + opiáceos (cloruro mórfico ó meperidina ó tramadol) + antieméticos (metoclopramida clorhidrato ó ondansetron) + suero fisiológico y se observó su estabilidad durante 24 h. La mezcla precipitaba siempre que se utilizaba ondansetron como antiemético y nunca cuando se utilizaba metoclopramida clorhidrato, por lo que se desestimó la utilización de ondansetron en dilución con parecoxib en el perfusor.

Procedimos a observar la mezcla en repetidas ocasiones tras su preparación, y la dilución de parecoxib + opiáceo (cloruro mórfico ó meperidina ó tramadol) + metoclopramida + suero fisiológico siempre permaneció estable, clara, sin partículas y transparente durante más de 48 h; por lo que se de-

cidó utilizar dicha mezcla en un infusor iv para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio durante las primeras 24 horas, siempre bajo la supervisión de un anesthesiólogo.

Se estudiaron en total 118 pacientes, 46 mujeres (39%) y 72 hombres (61%), ASA I-IV, edad media 59,75 +/- 14,25 (18-89), de los que 92 (78%) fueron intervenidos de diferentes procesos de cirugía general y 26 (22%) de urología.

Se utilizaron infusores cuya velocidad de flujo nominal es de 2 ml/h., y con un volumen total de 48 ml.

Se excluyeron aquellos pacientes alérgicos a otros AINE o sulfamidas, los que presentaban enfermedad isquémica miocárdica y/o enfermedad cerebrovascular (ictus) establecida, enfermedad arterial periférica, pacientes con factores de riesgo cardiovascular, úlcera péptica activa, hemorragia gastrointestinal o enfermedad inflamatoria intestinal.

El llenado del infusor se realizó de acuerdo a un protocolo que se preparó a este respecto, donde se reflejaban los fármacos y las dosis que se utilizaron en las bombas de perfusión IV teniendo en cuenta determinadas características del paciente: ASA, edad, patologías previas, tipo de intervención, etc.

Bomba tipo A: El sistema de infusión elastomérico portátil utilizado fue de la marca Baxter con un volumen nominal de 48 ml.

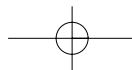
Se incluyeron pacientes < de 40 años, ASA I-II sometidos a cirugía mayor y se administró:

- Cloruro mórfico 40 mg (M1) + parecoxib 80 mg + metoclopramida clorhidrato 30 mg + suero fisiológico hasta completar 48 ml o bien
- Meperidina 400 mg (D1) + parecoxib 80 mg + metoclopramida clorhidrato 30 mg + suero fisiológico hasta completar 48 ml.

Bomba tipo B: El sistema de infusión elastomérico portátil utilizado fue de la marca Baxter con un volumen nominal de 48 ml.

Se incluyeron pacientes < de 70 años, ASA I-II sometidos a cirugía mayor y se administró:

- Cloruro mórfico 30 mg (M2) + parecoxib 80 mg + metoclopramida clorhidrato 30 mg + suero fisiológico hasta completar 48 ml o bien
- Meperidina 300 mg (D2) + parecoxib 80 mg + metoclopramida clorhidrato 20 mg + suero fisiológico hasta completar 48 ml.



ESTABILIDAD DE PARECOXIB EN DILUCIÓN CON OTROS FÁRMACOS
Y ADMINISTRACIÓN EN PERFUSIÓN CONTINUA IV PARA EL
CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO

189

Bomba tipo C: El sistema de infusión elastomérico portátil utilizado fue de la marca Baxter con un volumen nominal de 48 ml.

Se incluyeron pacientes > de 70 años, bajo peso ó ASA III-IV sometidos a cirugía mayor, se administró:

- Cloruro mórfico 20 mg (M3) + parecoxib 80 mg + metoclopramida clorhidrato 20 mg + suero fisiológico hasta completar 48 ml o bien
- Meperidina 200 mg (D3) + parecoxib 80 mg + metoclopramida clorhidrato 20 mg + suero fisiológico hasta completar 48 ml.

Bomba con tramadol: El sistema de infusión elastomérico portátil utilizado fue de la marca Baxter con un volumen nominal de 48 ml.

Cuando se realizaba determinado tipo de cirugía laparoscópica o se determinaba que el paciente no precisaba opiáceos mayores se administraba tramadol (300-400 mg) + parecoxib 80 mg + metoclopramida clorhidrato 30 mg + suero fisiológico hasta completar 48 ml.

Siempre se pautaron rescates para el dolor: metamizol 2 gr IV ó paracetamol 1 gr IV hasta cada 8 horas si lo precisaban; y para las náuseas y/o vómitos: ondansetron 4 mg IV hasta cada 8 horas si lo precisaban. Se ordenó retirar el sistema de infusión y suspender el tratamiento en caso de aparecer mareo y/o somnolencia importante ó vómitos incoercibles.

En la hoja de recogida de datos se constató la analgesia utilizada intraoperatoriamente y en la Sala de Despertar según EAV, los fármacos que contenía la bomba elastomérica pautada según protocolo, el resultado analgésico (según EAV), registro de efectos secundarios, necesidad de rescates analgésicos y/o an-

tieméticos y número de cada uno de ellos, EAV a las 24 horas y grado de satisfacción.

Del total de los 118 pacientes, 65 (55%) fueron tratados con cloruro mórfico (40, 30 ó 20 mg), 30 (25,5%) con meperidina (400, 300 ó 200 mg) y 23 (19,5%) con tramadol (300 ó 400 mg) según ASA, edad, peso, tipo de intervención, patología previa del paciente y estado general. El parecoxib 80 mg, la metoclopramida clorhidrato (30 ó 20 mg) y el suero fisiológico fueron comunes para todos.

Se realizó estudio estadístico descriptivo y análisis t-test con el programa Statview SE Graphics.

RESULTADOS

El resultado, con respecto a la estabilidad de la mezcla, no se modificó utilizando los diferentes fármacos mencionados y a las diferentes dosis pautadas, las diluciones siempre permanecieron estables, claras, transparentes y sin partículas.

La evaluación de la intensidad del dolor se realizó mediante la EAV, siendo la EAV media en la Sala de Despertar de 2,95 +/- 2,67 (0-8) y la EAV media a las 24 horas de 0,3 +/- 0,7 (0-5) (Fig. 1) analizados con significación estadística (t-test $p < 0,001$).

El resultado analgésico fue muy bueno en 60 pacientes (50,85%); bueno en 40 (33,90%); regular en 12 (10,17%) y suspendido el tratamiento en 6 (5%) por aparición de efectos secundarios (Fig. 2).

A 78 de los 118 pacientes (66%) se les administró diferentes tipos de analgesia en la Sala de Despertar según EAV; mientras que, un total de 37 pacientes (31%) precisaron una media de 1,4 + 0,69 (0-3) de rescates analgésicos durante las primeras 24 horas.

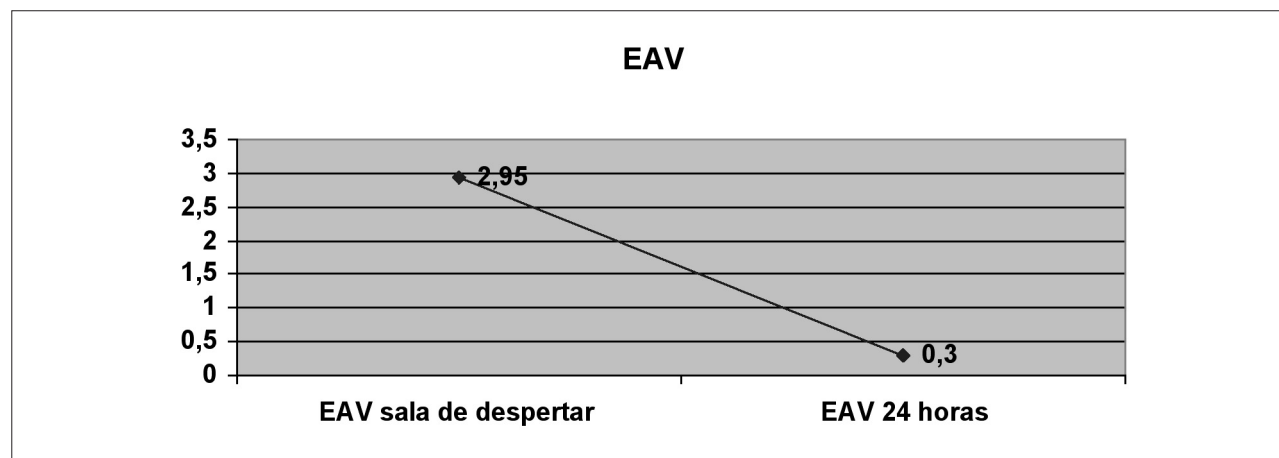
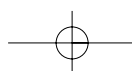


Fig. 1. EAV Sala de Despertar y EAV 24 horas



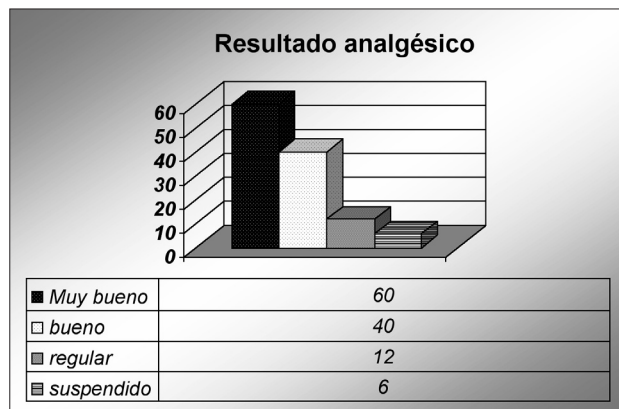


Fig. 2. Resultado analgésico.

Los efectos secundarios (Fig. 3) aparecieron en 30 casos (25%): 4 con sudoración (3%), 1 con desorientación (0,8%) (89 años) y 7 con somnolencia y mareo (6%) 3 de ellos con interrupción del tratamiento. En cuanto a las náuseas y/o vómitos: 18 pacientes (15%) necesitaron una media de 1,18 + 0,4 (0-2) de rescates antieméticos, durante las primeras 24 horas, y en 3, hubo que suspender el tratamiento (a pesar de haber administrado ondansetron).

DISCUSION

El infusor Baxter es un dispositivo desechable y ligero con un depósito elastomérico para administrar medicación. Cuando está lleno, el dispositivo infusor funciona con una presión interna constante. El contenido se administra a través de un filtro de partículas y un reductor de flujo.

El dispositivo infusor está diseñado para proporcionar un flujo continuo de medicación durante el período de infusión con la velocidad de flujo nominal indicada en el dispositivo. Los datos de funcionamiento demuestran que el 95% del producto proporciona el volumen nominal dentro del +/- 10% del tiempo de administración nominal.

El dispositivo infusor está indicado para pacientes que requieran una lenta y continua administración intravenosa, epidural o subcutánea de medicación.

Algunos estudios demuestran que el infusor elastomérico es tan efectivo como las bombas electrónicas para proporcionar analgesia postoperatoria (41) y se asocia con menos problemas técnicos y por consiguiente con mayor satisfacción percibida.

Los nuevos inhibidores selectivos de la COX son agentes terapéuticos muy valiosos y prometedores,

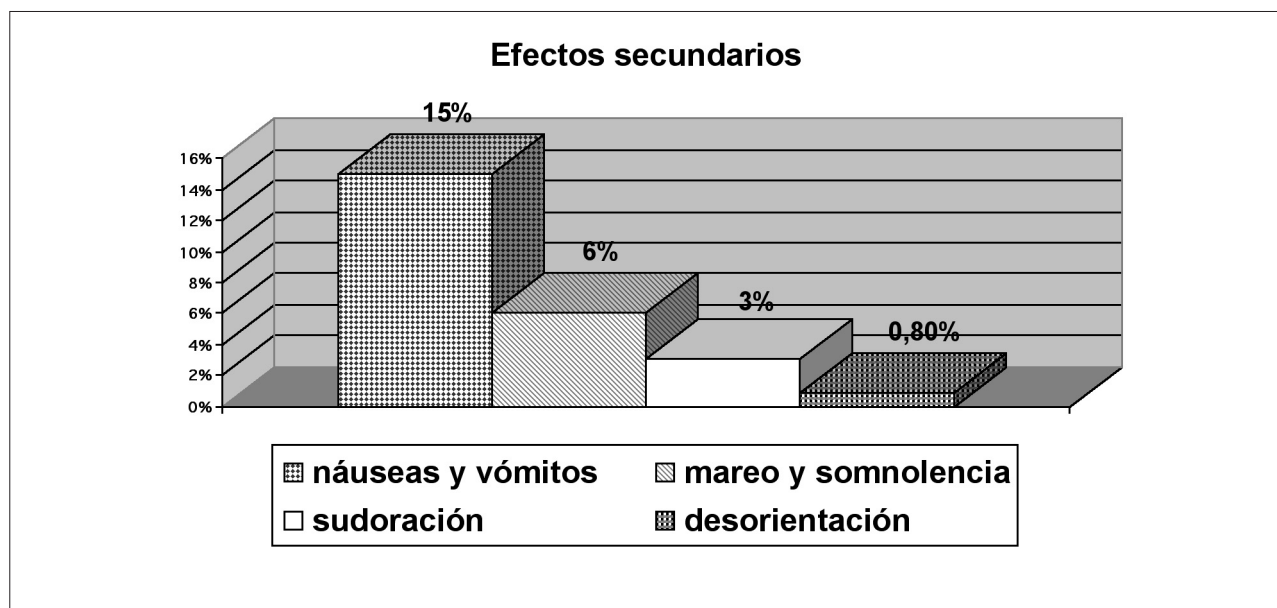
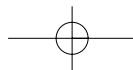


Fig. 3. Efectos secundarios.

El grado de satisfacción del paciente fue: muy satisfactorio en 56 pacientes (47,5%); satisfactorio en 46 (39%), deficiente en 10 (8,5%) y suspendido el tratamiento en 6 (5%) por efectos secundarios.

con un amplio margen de posibilidades en el tratamiento del dolor no sólo leve y moderado por su acción antiinflamatoria, sino también en el severo en combinación con opiáceos, proporcionando un im-



ESTABILIDAD DE PARECOXIB EN DILUCIÓN CON OTROS FÁRMACOS Y ADMINISTRACIÓN EN PERFUSIÓN CONTINUA IV PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO

191

portante ahorro de los mismos y una reducción de los efectos secundarios.

Parecoxib es el primer y único analgésico-antiinflamatorio inhibitor selectivo de la COX-2 disponible para la administración parenteral, con rápida respuesta analgésica y cómoda pauta posológica (cada 12 h.).

Sin duda la gran ventaja de parecoxib se encuentra en su perfil de seguridad gastrointestinal y plaquetario, siendo el analgésico parenteral indicado en todo paciente con alto riesgo de hemorragia. Sin embargo, debido a su inclusión entre los AINE, parecoxib no debe administrarse en pacientes con úlcera péptica activa, hemorragia gastrointestinal o enfermedad inflamatoria intestinal.

Los inhibidores de la COX-2 incrementan el riesgo de efectos cardiovasculares, por ello se ha establecido contraindicación de todo este grupo de fármacos en pacientes con enfermedad isquémica coronaria y/o cerebro-vascular, enfermedad arterial periférica, enfermedad cardíaca y alérgicos al principio activo, otros AINE y sulfamidas.

Al igual que otros autores, observamos que respecto a la utilización de infusores elastoméricos para la analgesia postoperatoria, no se registró ningún incidente importante por causa del sistema infusor (42-44).

En lo referente a la estabilidad del fármaco (33) estuvo basada en que la combinación y dilución de los fármacos no precipitara y por lo tanto se mantuviera transparente.

La administración de diferentes analgésicos es una práctica habitual en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, constituyendo la base de la analgesia balanceada. La finalidad de estas combinaciones es, no sólo obtener una analgesia eficaz, sino también reducir la incidencia e intensidad de los efectos secundarios asociados a cada uno de los fármacos utilizados, puesto que las dosis utilizadas son inferiores.

Cuando se administran en combinación dos o más fármacos, estos pueden interactuar o no (45). Si no interactúan, sus efectos farmacológicos se manifiestan independientemente y el efecto observado corresponderá a la suma de los efectos de cada uno de ellos por separado. En la práctica clínica la mayor parte de las asociaciones analgésicas se utilizan de forma empírica, sin que se conozca, en algunas ocasiones, si sus efectos farmacológicos beneficiosos o indeseables interactúan o no.

En conclusión, en nuestro estudio se demuestra la viabilidad y seguridad de la utilización de infusores

elastoméricos endovenosos como método de analgesia postoperatoria, debido a que la administración continua mantiene unos niveles plasmáticos más estables que los analgésicos con inyección en bolo con un elevado grado de satisfacción por parte de los pacientes. La posibilidad de utilizar parecoxib sólo ó en dilución con otros fármacos opiáceos y antieméticos en perfusión continua IV, permite un adecuado control del dolor severo postoperatorio y es una opción importante a considerar que ampliaría el abanico de posibilidades, ya que en la actualidad, es el único AINE inhibitor selectivo de la COX-2 de administración parenteral. El estudio muestra que los resultados analgésicos son buenos y no se observó aumento en la incidencia de efectos secundarios relacionados con la utilización de parecoxib.

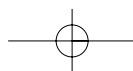
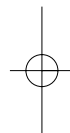
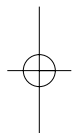
La muestra de pacientes utilizada en este trabajo no es demasiado demostrativa, ya que, si fuera superior tendríamos más datos para valorar los resultados, pero las limitaciones de nuestro estudio fueron, una selección minuciosa de los pacientes y un control exhaustivo de los mismos por un anestesiólogo durante las 24 horas de tratamiento. Serán necesarios nuevos estudios que nos confirmen dicha conclusión.

CORRESPONDENCIA

M^a Pilar Acín Lázaro
Paseo Pamplona n^o 9, 8^o B
50004 Zaragoza
Teléfono 629349357
E-mail: mpacinalazaro@yahoo.es
Financiación: Ninguna
Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(10): 1247-55.
2. Seibert K, Zhang Y, Leahy K, et al. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(25): 12013-17.



3. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8.
4. Bombardier C. An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. *Am J Cardiol* 2002; 89: 3D-9D.
5. Barbanoj MJ, Gich I, Artigas R, et al. Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 33S-40S.
6. Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, et al. A NO-releasing derivative of acetaminophen spares the liver by acting at several checkpoints in the Fas pathway. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 589-99.
7. Mukherjee D, Nissen SE and Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
8. White WB, Faich G, Borer JS, et al. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol* 2003; 92: 411-8.
9. Karim A, Laurent A, Slater ME, et al. A pharmacokinetic study of intramuscular parecoxib sodium in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1111-19.
10. Hubbard RC, Kuss ME and Talwalker S. Evaluation of parecoxib, a new injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor for the treatment of pain (Abstract n° 266). *Ann Emerg Med* 2000; 36 (Supl): S 69.
11. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, et al. A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. *Clin Ther.* 2001;23:1018-1031.
12. Mehlisch D, Desjardins PJ, Daniels S et al. The analgesic efficacy of intramuscular parecoxib sodium in postoperative dental pain. *J Am Dent Assoc*, November 1, 2004; 135(11): 1578-90.
13. Ficha Técnica de Dynastat. Febrero 2005.
14. Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, et al. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Orthop* 2002;31: 336-343.
15. Hubbard RC, Stulberg BN, Torri S, et al. The COX-2 specific inhibitor parecoxib sodium is effective in treating post-operative pain in total hip arthroplasty patients. *Anesthesiology* 2001; 95: A807.
16. Langeland FF, Turpin M, Waller P, et al. A comparative analgesic efficacy study of parecoxib, a new COX-2 specific inhibitor, in post-gynecological surgery patients. 19th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society. Abstract Database 2000, poster n° 814.
17. Noveck RJ, Laurent A, Kuss ME, et al. Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. *Clin Drug Invest* 2001; 21: 465-76.
18. Noveck RJ, Kuss ME, Qian J, et al. Parecoxib sodium, an injectable COX-2 specific inhibitor, does not affect aspirin-mediated platelet function (abstract n° 19) Regional Anesthesia and Pain Medicina 2001 Mar-Apr; 26 (2 Suppl.): ASRA 26th Annual Meeting: 2001 May 10-13: Vancouver; WB Saunders Company, 2001: 19.
19. Leese PT, Talwalker S, Kent JD et al. Valdecoxib does not impair platelet function. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 275-81.
20. Hegazy EM, Abd El-Hady N and Abdallah MW. Comparative study of postoperative analgesic effects of parecoxib versus ketorolac and placebo in cervical disc surgery. *Eg J Anaesth* 2003; 19: 179-82.
21. Dejardins PJ, Traylor L and Hubbard RC. Analgesic efficacy of preoperative parecoxib sodium in an orthopedic pain model. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2004; 94 (3): 305-14.
22. Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, et al. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 65-71.
23. Harris SI, Kuss ME, Hubbard RC, et al. Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with ketorolac, naproxen and placebo. *Clin Ther* 2001; 23: 1422-28.
24. Harris SI, Stoltz RR, LeComte D, et al. Parecoxib sodium demonstrates gastrointestinal safety comparable to placebo in healthy subjects. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 575-80.
25. Noveck RJ and Hubbard RC. Parecoxib sodium, an injectable COX-2-specific inhibitor, does not affect unfractionated heparin-regulated blood coagulation parameters. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 474-80.
26. Gan TJ, Joshi GP, Zhao SZ, et al. Presurgical intravenous parecoxib sodium and follow-up oral valdecoxib for pain management after laparoscopic cholecystectomy surgery reduces opioid requirements and opioid-related adverse effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1194-1207.
27. Malan TP, Marsh G, Hakki S, et al. Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase-2-selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2003; 98: 950-56.
28. Tang J, Li S, White PF, et al. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 2002; 96: 1305-09.

ESTABILIDAD DE PARECOXIB EN DILUCIÓN CON OTROS FÁRMACOS
Y ADMINISTRACIÓN EN PERFUSIÓN CONTINUA IV PARA EL
CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO

29. 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: 166-172.
30. Zhao SZ, Chung F, Hanna DB, et al. Dose-response relationship between opioid use and adverse effects after ambulatory surgery. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 35-46.
31. Filos KS and Lehmann KA. Current concepts and practice in postoperative pain management: need for a change?. *Eur Surg Res* 1999; 31 (2): 91-107.
32. Wallace JL. Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? *TiPS* 1999; 20: 4-6.
33. Crane IM, Mulhern MG and Nema S. Stability of reconstituted parecoxib for injection with commonly used diluents. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2003; 28:363-69.
34. United States Pharmacopeia (2002). United States Pharmacopeia: Injections, 25th edn. United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 1834.
35. Mayron D and Gennaro AR. Stability and compatibility of topotecan hydrochloride with selected drugs. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1999; 56: 875-81.
36. Trissel LA, Gilbert DL and Martínez JF. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1999; 23: 67-74.
37. Trissel LA, (1998) Handbook on injectable drugs, 10th edn Maryland: American Society of Health-System Pharmacists.
38. ICH Q2A: Text on Validation of Analytical Procedures (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Drugs for Human Use, Geneva, Switzerland, March 1995), Published in Fed. Reg., 60, 1 March 1995, p. 11260.
39. ICH Q2B: Validation of Analytical Procedures: Methodology (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Drugs for Human Use, Geneva, Switzerland, May 1997), Published in Fed. Reg., 62, 19 May 1997, p.27463
40. Acín P, Bono C, Martínez R, et al. Estabilidad de parecoxib en dilución con otros fármacos y administrado en perfusión continua IV para el control del dolor postoperatorio. *Investig. Clín. Farm.* 2005, Vol.2 (4): 195-203.
41. Capdevila X, Macaire P, Aknin P. et al. Analgesia perineural controlada por el paciente en cirugía ambulatoria ortopédica: Comparación entre bombas elásticas y bombas electrónicas. *Anesth. Analg.* 2003; 96: 414-17.
42. Recasens J, Boada S, Puig R. et al. Control del dolor postoperatorio en hemorroidectomía ambulatoria mediante infusión endovenosa continua domiciliaria. *Rev. Soc. Esp. Dolor* vol.12 nº 2 Narón (La Coruña) Mar. 2005; 12: 40-45.
43. Alcañiz J.B, Casielles J.L, De las Mulas M. et al. Analgesia epidural con infusobaxter, tras cirugía ginecológica. V Congreso de la Sociedad Española del Dolor. Salamanca 2002.
44. Alba M, Martín M, Ortega B. et al. Analgesia epidural tras cirugía mayor abdominal. VII Reunión de la Sociedad Española del Dolor. Valencia 2004.
45. Montes A. Tratamiento del dolor post-operatorio utilizando combinaciones de tramadol y metamizol: análisis de la interacción. Tesis. Universidad Autónoma de Barcelona. 26-05-2003.