

Eficacia analgésica de parecoxib en el postoperatorio inmediato en cirugía abdominal abierta

Dr. José de J. Gómez-Márquez,* Dr. José Alfredo Polendo-Villarreal,** Dra. Blanca Luna-Cruz,***
Dra. Patricia Ruiz-Valverde,*** Dra. Miriam Osornio-Rodríguez****

- * Prof. Titular del Curso Universitario de Anestesiología.
- ** Jefe del Departamento de Anestesiología.
- *** Médico Anestesiólogo.
- **** Residente del Tercer año de Anestesiología.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Hospital Regional 1º de Septiembre Monterrey N.L. México

Solicitud de sobretiros:

Dr. José de J Gómez Márquez
Leónidas No. 519. Colonia Las Cumbres
Monterrey N.L. C.P. 64610.
Teléfono. 81-83-00-22-80. Fax.- 81-83-00-22-80
Correo electrónico: orpaje@att.net.mx

Recibido para publicación:28-01-04

Aceptado para publicación:22-03-04

RESUMEN

El dolor postquirúrgico es una variante del dolor agudo nociceptivo en donde la lesión aguda persiste hasta la curación, pero puede atenuarse con analgésicos antiinflamatorios. El parecoxib inhibidor de la endoperoxidasa H-2 se presenta como una nueva alternativa por lo que decidimos investigarlo en cirugía abdominal abierta. **Material y métodos:** Cincuenta pacientes intervenidos de colecistectomía e hysterectomía, divididos en dos grupos: Grupo PX (parecoxib) (n = 25). Grupo MZ (metamizol) (n = 25). En todos los casos se utilizó anestesia general. En la sala de recuperación con escala de Ramsay de dos y con escala visual análoga de 4 o superior se administraba parecoxib = 40 mg o metamizol = 2 g. Con una periodicidad de una hora y con la misma escala se reevaluaba el dolor, si éste era igual o superior a 4, se rescataba con buprenorfina 0.002 mg/kg IV una sola dosis. Se utilizaron como pruebas estadísticas la t de Student y el análisis de varianza. **Resultados:** Sin encontrar diferencias estadísticas entre los grupos, se estudiaron 23 del grupo PX en donde hubo una disminución estadística del dolor y en 69% se requirió analgesia de rescate. Del grupo MZ fueron 21 pacientes; observando hasta la cuarta medición la disminución estadística del dolor y en 95% se utilizó analgesia de rescate. **Discusión:** El dolor postquirúrgico de colecistectomía e hysterectomía, es mal tratado a base de metamizol. La necesidad de un analgésico más específico como parecoxib es indiscutible.

Palabras clave: Metamizol, parecoxib, colecistectomía, hysterectomía, buprenorfina.

SUMMARY

Background: Post-surgical pain is a kind of acute nociceptive pain which persists until healing, but it may be relieved with anti-inflammatory analgesics. Parecoxib is an inhibitor of endoperoxidase H-2 which may offer a new alternative. **Material and methods:** Fifty patients undergoing cholecystectomy and hysterectomy were divided into two groups: PX (parecoxib) (n = 25), and MZ (metamizole) (n = 25). All surgery was performed under general anesthesia. In the recovery room, with a score of two in the Ramsay scale and ≥ 4 in the visual analogue scale (VAS), patients received either parecoxib 40 mg or metamizole 2 g. Pain was evaluated hourly. If it was similar or greater than at baseline, rescue medication was used (buprenorphine, 0.002 mg/kg). Student's t test and variance analysis were used for statistical analysis. **Results:** No statistically significant differences were found among the two groups. A statistical decrease in pain was

seen in 23 patients in the PX Group; 69% required rescue analgesia. In the MZ Group, a statistical decrease in pain was seen in the fourth measurement; 95% required rescue analgesia. **Discussion:** Pain after cholecystectomy and hysterectomy is poorly controlled with metamizole. A more specific analgesic, such as parecoxib, is clearly necessary.

Key words: Buprenorphine, cholecystectomy, hysterectomy, metamizole, parecoxib.

INTRODUCCIÓN

El dolor es causa de angustia de quien lo padece, llegando a inducir respuestas tan variadas que pueden involucrar alteraciones fisiológicas que modifican patrones normales en órgano y sistemas de la economía, siendo los más observados: incrementos en la presión sanguínea, taquicardia, aumento del cortisol plasmático etc. A pesar de haber desaparecido el impulso nociceptivo que originó el dolor, éste puede persistir ocasionando incapacidad o pérdida funcional.

El dolor en lo general se puede clasificar en:

- Agudo. Éste se define como: súbito, intenso, localizado; siendo una de sus principales etiologías la lesión tisular por cirugía.
- Crónico. Insidioso, no localizado, difuso, sin inicio o final definidos; se puede mencionar como fuente las patologías cronicodegenerativas o malignas.
- Neuropático. Dentro de sus cualidades está la de persistir aun después que el estímulo nocivo ya ha desaparecido; su ejemplo está en el dolor por miembro fantasma.

El dolor es una experiencia altamente subjetiva y en los pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos dentro de la angustia propia del paciente está la probable percepción del mismo. Dentro de los objetivos de los médicos involucrados en el perioperatorio, está la indicación de analgésicos, los cuales en las primeras horas del postquirúrgico en más del 85% de los casos son analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AAINES) (Cuadro I) administrados por vía parenteral. Sus cualidades se describen en el cuadro II. Con el advenimiento de los llamados inhibidores de la COX - 2 con sus propiedades de mejor seguridad referentes a la función plaquetaria y sangrado gastroduodenal, decidimos investigar en dos procedimientos quirúrgicos bastante frecuentes al fármaco denominado parecoxib, teniendo como punto de comparación al metamizol, ya que es el fármaco que en nuestras instituciones se prescribe en más del 80% de los pacientes postoperados.

MATERIAL Y MÉTODOS

En junio del 2002, se presentó ante el Comité de Investigación del Hospital Regional del ISSSTE en Monterrey N.L., el proto-

colo del presente trabajo para su evaluación y aprobación; autorizado éste, se procedió al reclutamiento de 50 pacientes con los siguientes criterios: 1. Pacientes sometidos a colecistectomía simple abierta e hysterectomía abdominal. 2. Cirugía electiva. 3. Edades entre los 18 a 59 años. 4. Índice de masa corporal menor de 35. 5. Con estado físico de la ASA catalogados como I y II. Entre los principales criterios de exclusión se consideraron el haber estado recibiendo fármacos esteroideos y antiinflamatorios no esteroideos. A todos y cada uno de los pacientes que llenaban los criterios de inclusión se les presentó y explicó el protocolo y si accedían a participar se les solicitaba su consentimiento de ingreso al estudio en forma escrita. Fueron divididos en dos grupos en forma aleatoria por medio

Cuadro I. AAINES.

| Fármaco | Dosis | Vía |
|-----------------------|----------------------------------|----------|
| Metamizol | 50 mg/kg cada 4 a 6 horas | IV-IM |
| Ketoprofeno | 100 mg cada 4 a 8 horas | IV-IM |
| Diclofenaco | 75 mg cada 4 a 8 horas | IV-IM |
| Ketorolaco | 60 mg inicial-30 mg cada 6 horas | IV-IM-SL |
| Etofenamato | 1 g cada 24 horas | IM |
| Parecoxib | 40 mg cada 4 a 6 horas | IV-IM |
| Clonixinato de lisina | 100 mg cada 6 a 8 horas | IM-IM |

Cuadro II. Propiedades terapéuticas.

| Nombre | Antipirético | Antiinflamatorio | Analgésico |
|---------------|--------------|------------------|------------|
| Ketoprofeno | 1 | 3 | 2 |
| Ketorolaco | 1 | 2 | 3 |
| Etofenamato | 1 | 2 | 2 |
| Clx de lisina | 1 | 1 | 3 |
| Diclofenaco | 1 | 3 | 3 |
| Metamizol | 3 | 2 | 3 |
| Parecoxib | 1 | 2 | 3 |

de una tabla numérica. Grupo PX (parecoxib) (n = 25) y grupo MZ (metamizol) (n = 25). En todos se siguió la siguiente rutina: valoración preanestésica 12 horas antes de la cirugía. En la sala de preoperatorios se canalizaba una vena periférica con un catéter No. 18 (marca Jelco de Johnson-Johnson) en miembro superior no dominante infundiendo una solución cristaloide tipo Hartman. Se recabaron sus signos vitales y se medicaron con: 1. Ranitidina = 0.7 mg/kg IV. 2. Metoclopramida = 0.1 mg/kg IV. 3. Midazolam = 0.02 mg/kg IV. Posteriormente fueron trasladados a sala de cirugía en donde se monitorizaron con: presión arterial no invasiva (PANI). Oximetría de pulso. Cardioscopio y variables físicas. En todos los casos la técnica anestésica consistió en: anestesia general balanceada, siguiendo la secuencia intravenosa: fentanilo = 0.0015 mg/kg. FIO₂ = 100% a través de circuito anestésico semicerrado. Tres minutos posteriormente, se administraba el vecuronio = 0.1 mg/kg y propofol = 1.5 mg/kg. Ventilación controlada manualmente e intubación orotraqueal, corroborando la correcta posición de la sonda endotraqueal se abría el dial del vaporizador de isoflurano para mantener una concentración alveolar mínima entre 1.5 a 2.5 conjuntamente con normocapnia por medio del ventilador mecánico adjunto al circuito anestésico. Durante el procedimiento anestésico-quirúrgico se evaluó la hemodinamia, ventiloterapia, uresis y signos clínicos de la anestesia como se estipula en la Norma Oficial Mexicana.

Terminada la cirugía y cumpliendo los criterios para extubar la tráquea, todos los pacientes se trasladaron a la sala de recuperación en donde se aplicó la valoración de Ramsay para conocer su estado de conciencia; al obtenerse una escala de dos, se le solicitaba que expresara su sensación de dolor por medio de una escala visual análoga (EVA) misma que fue explicada al momento de su inclusión al estudio, mostrándoles un formato numerado y con colores que oscilaba de cero (color verde claro) (no dolor) a diez (rojo) (máximo dolor); en el que cada paciente debería de marcar en qué punto sentía ubicarse. Este tiempo fue considerado una evaluación basal; si ésta era reportada de tres o menor, no se emprendía ninguna acción analgésica; si se refería un EVA de 4 o superior, se administraba dependiendo del grupo asignado: parecoxib 40 mg IV aforados en 20 ml de agua estéril o metamizol 2 g IV aforados en 20 ml de agua estéril. Se realizaron tres valoraciones posteriores a la basal, siendo éstas a los 60, 120 y 180 minutos.

Si el EVA no disminuía, era superior al referido o el paciente lo solicitaba, se rescataba de su dolor con: buprenorfina a dosis de 0.002 mg/kg IV como dosis única; anotando el tiempo que transcurrió entre la evaluación basal y el momento en que se administraba el fármaco de rescate.

También se evaluó la presión sistólica en el momento basal y las diferentes presiones a los 60, 120 y 180 minutos, considerándose que fue modificada por el fármaco en estudio,

cuando existió una diferencia de más del 20%. Así mismo, se reportaron efectos secundarios como náuseas y vómitos.

El análisis estadístico se efectuó por medio de una computadora personal, aplicando el paquete estadístico Primer.

Los datos obtenidos de edad e índice de masa corporal, fueron evaluados por medio de t de Student. Obteniéndose media y desviación estándar.

En las variables de EVA, tiempo de analgesia de rescate y presión sistólica se utilizó un análisis de varianza.

Se consideró estadísticamente significativo, todo resultado que arrojara una p menor a 0.05.

También se reportaron datos en porcentajes como son: sexo, ASA y efectos secundarios.

RESULTADOS

Se obtuvo la inclusión de 50 pacientes para el presente trabajo, de los cuales en el grupo PX se tuvieron que eliminar 2 y en grupo MZ cuatro; todos por violación al protocolo al haberseles administrado un esteroide u otro analgésico en el tiempo del estudio. Se estudiaron 23 casos en el grupo PX siendo catalogados el 91.3% como ASA I, y el 8.7% como ASA II; siendo las histerectomías casi cinco veces en relación a las colecistectomías. En el grupo MZ fueron estudiados 21 pacientes evaluados como ASA I, el 90.5% y como ASA II, el 9.5%; la relación aproximada de histerectomías/colecistectomías fue de 4 a 1. En el cuadro III se observa una similitud entre la edad y el índice de masa corporal de ambos grupos, no habiendo diferencia estadística.

En la variable de EVA, (Cuadro IV), en el grupo PX del reporte basal y en cada evaluación, fue descendiendo la escala de dolor, siendo estadísticamente significativa. En el grupo MZ no hubo modificación significativa del EVA basal hasta la tercera hora.

Analizando los resultados intergrupales, el reporte basal no mostró diferencia estadística, pero en las siguientes evaluaciones el grupo PX se vio mejor favorecido en eficacia analgésica.

En el grupo PX, 16 casos (69.56%) requirieron con una media de 84.38 ± 50.76 minutos una dosis de 0.002 mg/kg de buprenorfina como rescate. Esta misma dosis se administró en el grupo MZ a 20 pacientes (95.23%) en una media de 82.5 ± 41.53 minutos; siendo los propios pacientes los que solicitaron el alivio del dolor. Así mismo, todas las colecistectomías requirieron de este fármaco para paliar su dolor. No hubo diferencia estadística con respecto al tiempo que los pacientes requirieron el fármaco de rescate (p = 0.903); pero sí hubo diferencia significativa en el número de casos entre ambos grupos (p = < de 0.001).

Con respecto a la presión sistólica reportada como disminución del 20% de la basal, en el grupo PX se presentó en 6 casos (26.08%) y en el grupo MZ en 9 pacientes (42.85%)

(Cuadro V); siendo significativa en ambos grupos, pero no comparándola entre los dos.

Referente a náuseas, en el grupo PX se presentaron en 10 casos (43.47%) y en el MZ en 15 pacientes (71.42%). Los vómitos reportados en el grupo PX fueron de 4 pacientes (17.39%) y en el grupo MZ de 3 (14.28%). La frecuencia de presentación de estas dos variables investigadas, se observa en el cuadro VI.

Cuadro III. Variables demográficas.

| | PX | MZ | Valor de p |
|------------------|--------------|--------------|------------|
| Edad | 40.83 ± 5.89 | 42.71 ± 6.86 | 0.332 |
| IMC | 27.57 ± 3.98 | 29.24 ± 4.45 | 0.195 |
| Sexo (F/M) | 23/0 | 20/1 | |
| Histerectomías | 19 (82.6%) | 17 (80.95%) | |
| Colecistectomías | 4 (17.4%) | 4 (19.05%) | |
| ASA (1/11) | 21/2 | 19/2 | |

Cuadro IV. EVA.

| | PX | | MZ |
|----------|-------------|-----------|-------------|
| Basal | 6.26 ± 1.81 | p = 0.254 | 5.71 ± 1.27 |
| p < 0.05 | | | p = 1 |
| 60 min | 4.57 ± 1.90 | p < 0.05 | 5.71 ± 1.62 |
| p < 0.05 | | | p = 0.2 |
| 120 min | 3.57 ± 1.44 | p < 0.05 | 5.0 ± 1.90 |
| p < 0.05 | | | p < 0.05 |
| 180 min | 2.87 ± 1.06 | p = 0.007 | 3.86 ± 1.24 |

Cuadro V. Presión sistólica.

| | PX | | MZ |
|----------|----------------|-----------|---------------|
| Basal | 140 ± 23.45 | p = 0.063 | 123.33 ± 7.07 |
| p < 0.05 | | | p < 0.05 |
| Promedio | 103.33 ± 19.66 | | 88.89 ± 7.82 |

Cuadro VI. Frecuencia de náuseas y vómitos.

| | PX | | MZ |
|---------|----------------|-----------|----------------|
| Náuseas | 10 1.80 ± 1.14 | p = 0.433 | 15 2.13 ± 0.92 |
| Vómitos | 4 | | 3 |

DISCUSIÓN

El organismo acepta información proveniente tanto del medio externo como del interno, ésta se presenta en un menú

de variadas formas de energía y como ejemplos se pueden mencionar: presión, punción, temperatura, luz, etc. Los receptores son dispositivos especializados localizados en las terminaciones nerviosas y al ser estimulados responden dependiendo de la selectividad. Así por ejemplo: en el ojo existen receptores para la luz, pero pueden ser activados por un estímulo mecánico agresivo (trauma).

Con respecto al dolor se han identificado: mecanorreceptores, termorreceptores y nociceptores. Los dos primeros corresponden a las terminaciones nerviosas libres como las conocidas de: Ruffini, Paccini, etc. Cuando el estímulo es altamente agresivo, los organelos que responden son los nociceptores⁽¹⁾. A la respuesta del dolor e inflamación aparecen los prostanoideos, siendo éstos producidos por la oxidación del ácido araquidónico de fosfolípidos de membrana en prostaglandina G2 por una sintetasa de prostaglandina H o ciclooxigenasa (COX). La prostaglandina G2 se convierte a continuación en prostaglandina H2 por una reacción también catalizada por COX. A su vez la prostaglandina H2 se transforma por isomerasas específicas de cada tejido en un grupo de prostanoideos, que incluyen: prostaciclina, tromboxanos y otras prostaglandinas. Hace 10 años se identificaron dos isoformas de la COX: COX-1 y COX-2 posteriormente se ha propuesto una tercera. Estos compuestos difieren en cuanto a su expresión y distribución en el cuerpo, pero comparten el tamaño, la especificidad de sustrato y la cinética⁽²⁾.

Los compuestos que inhiben a la COX se les denomina AAINES. Su disponibilidad es variable; en el año de 1999, en los Estados Unidos se tenían disponibles en el mercado 18, en Suecia había 9, en Italia 17 y en México 21⁽³⁾. La mayoría de los AAINES son ácidos débiles con pKa que varía de 3 a 5. El descubrimiento de la isoforma COX-2, condujo al desarrollo de inhibidores selectivos, aliviando el dolor y la inflamación sin inhibir las funciones homeostáticas mediadas por prostanoideos derivados de la COX-1⁽⁴⁾.

El parecoxib es un inhibidor específico de segunda generación de la COX-2, reportándose 35,000 veces más selectivo. A su administración parenteral es rápidamente inactivado por hidrólisis produciéndose un producto denominado valdecoxib, éste a su vez se cataliza por el citocromo P450, específicamente por los sustratos hepáticos denominados CYP2C9 y CYP3A4⁽⁵⁾. Sus propiedades terapéuticas son de un mayor poder analgésico, después antiinflamatorio y por último antipirético. Se ha observado que la incidencia de úlceras gastroduodenales detectadas por endoscopia después de las administraciones de parecoxib en adultos, fue muy similar al placebo. Así mismo, parecoxib no disminuye la agregación plaquetaria ni los valores séricos de tromboxano B2, resultando en muy escasas probabilidades de que se produzca una hemorragia perioperatoria. Al disminuir la síntesis de prostaglandinas renales, el parecoxib reduce temporalmente la excreción de sodio fraccional.

Refiriéndonos a nuestro estudio, éste comprobó lo que se planteó en la hipótesis del protocolo, ya que observamos que siendo muy homogéneos los grupos investigados, la evaluación del dolor basal fue muy semejante, siendo alrededor de 6 de EVA. En el grupo PX en la primera hora de evaluación registró una disminución, la cual fue progresiva hasta llegar a un tercio de la basal en la tercera hora, teniendo significancia estadística. En el grupo MZ, se mantuvo en los primeros 60 minutos el mismo rango de dolor, y aunque la evaluación a los 180 minutos, tuvo ya significancia estadística, esta última valoración no llegó al 50% de su basal. Estos datos son semejantes a los reportes de la literatura efectuados por Langland en el 2000, en donde menciona la eficacia de 40 mg de parecoxib sobre 4 mg de morfina⁽⁶⁾. La necesidad de analgesia de rescate fue más evidente estadísticamente y en porcentaje en el grupo MZ, ya que la totalidad menos uno requirió buprenorfina, mientras que una séptima parte del grupo PX la necesitó.

Lo que se observó es que fue muy semejante el tiempo en el que ambos grupos lo solicitaron, siendo éste un poco más de una hora; en el grupo MZ era evidente, ya que mantuvo su misma escala de respuesta de EVA, en el de PX, el resultado fue superior a 4 de EVA y era parámetro para administrar el rescate por analogía.

En lo referente a la seguridad, observamos que las cifras de alteraciones de más del 20% la presión sistólica en el grupo PX, fueron inferiores en un 45% con respecto al grupo MZ.

La presencia de reacciones neurovegetativas no presentaron diferencias estadísticas, aunque se pueden relacionar con la administración de buprenorfina estos efectos, aunado a la mayor incidencia en las histerectomías.

En conclusión, se comprueba que el dolor postquirúrgico de colecistectomía e histerectomía, es mal tratado a base de metamizol. La necesidad de un analgésico más específico como parecoxib es indiscutible y la opción se deja abierta para la investigación ulterior de parecoxib con otros procedimientos quirúrgicos y la seguridad en cirugía ambulatoria.

REFERENCIAS

1. Ceraso O, Aldrete A. Fisiología del dolor y sus teorías de acción. Tratado de Algología. Ed. Dr José Antonio Aldrete. JGH Editores. 1999;1:61-79.
2. Farrar M, Lerman J. Conceptos novedosos sobre analgesia en pacientes pediátricos quirúrgicos. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica 2002;1:57-78.
3. Aldrete A, Aldrete J. Analgésicos no opiáceos. En: J. Antonio Aldrete, Editor. Tratado de Algología. México D.F. JGH Editores. 1999;10:757-770.
4. Camu F, Beecher T, Recker D, Verburg K. Valdecoxib, an specific inhibitor of COX-2, is an efficient analgesic that lowers the necessity of opiaceous in the treatment of patients under arthroplasty of hip. Am J of Therapeutics 2002;9:43-51.
5. Ibrahim A. Effects of Parecoxib, a parenteral COX-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetic of propofol. Anesthesiology 2002;96:88-95.
6. Langland F. A comparative analgesic efficacy study of parecoxib, a new COX-2 specific inhibitor, in post-gynecologic surgery patients. Poster presented at American Pain Society, Atlanta, Georgia, Nov 3, 2000.

