

Parecoxib sódico

A. MONTERO, T. DOMINGO, X. GARCÍA EROLES, M.E. MARTÍNEZ, V. MAYORAL

RESUMEN

Parecoxib es un profármaco de valdecoxib, que es un potente y selectivo inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Parecoxib es el único inhibidor COX-2 disponible en presentación parenteral tanto por vía intramuscular como endovenosa. Está indicado para el tratamiento del dolor agudo de moderado a grave. Los estudios farmacocinéticos demuestran que parecoxib se convierte en valdecoxib a los pocos minutos de su administración parenteral. Los ensayos clínicos demuestran que a similar eficacia analgésica y antiinflamatoria, parecoxib comparado con ketorolaco produce menos lesiones gástricas y duodenales, no afectando a la agregación plaquetar, lo que hace de parecoxib el fármaco parenteral no opioide con mayor margen de seguridad en cirugía con riesgo de sangrado o en pacientes con alteraciones de la coagulación. Comparado asimismo con otros AINE, parecoxib demuestra menos lesiones gastrointestinales y disminución del sangrado en pacientes sometidos a cirugía protésica.

Parecoxib, por su larga duración de acción, puede aplicarse en el período preoperatorio de cirugía con dolor grave con el fin de conseguir una menor utilización de opioides parenterales.

Palabras clave: Parecoxib. Inhibidores COX-2. Dolor agudo.

ABSTRACT

Parecoxib is a prodrug of valdecoxib, it is the only COX-2 inhibitor that is available in a parenteral formulation. Clinical results compare parecoxib with ketorolac, a NSAID which is the only non-narcotic analgesic available in parenteral formulation. Pharmacokinetics studies have shown that parecoxib is converted to valdecoxib within a short time following administration by i.m. or i.v. injection. In clinical trials parecoxib compares favourably with ketorolac producing less gastric or duodenal ulcers. In comparison with ketorolac and other AINES parecoxib does not decrease platelet aggregation, being the ideal non-narcotic drug in surgery with risk of bleeding and in patients with coagulation problems, parecoxib can be used in the preoperative period producing a narcotic-sparing effect.

Key words: Parecoxib. COX-2 inhibitor. Acute pain.

Dirección para la correspondencia:

INTRODUCCIÓN

El efecto antiinflamatorio de los AINE se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima clave en la producción de prostaglandinas. Se han identificado 2 isoformas de esta enzima: la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es una enzima constitutiva expresada en la mayoría de los tejidos y que está particularmente implicada en la síntesis de prostaglandinas a nivel renal, a las plaquetas y la mucosa gástrica; la inhibición de esta enzima está relacionada con toxicidad gastrointestinal y la inhibición de la función plaquetar. La isoforma 2 es una enzima inducible expresada en el tejido inflamado, y su inhibición está relacionada con los efectos antiinflamatorios de los AINE^{1,2}.

El desarrollo de AINE orales selectivos para la COX-2 ha dado origen a fármacos que proporcionan un alivio eficaz del dolor leve o moderado sin producir efectos adversos gastrointestinales ni antiagregantes plaquetarios³.

En el dolor postoperatorio, sobre todo en su fase inicial (primeras 24-48 h), el empleo de la vía oral no es lo más apropiado, teniendo una indicación clara los AINE parenterales.

En la actualidad existen muy pocos AINE de administración parenteral, a excepción del ketorolaco y, recientemente, el dexketorofeno trometamol, pero ambos son preferentemente inhibidores selectivos de la COX-1. Por ello, la aparición en el mercado de un inhibidor específico de la COX-2 como el parecoxib sódico ha despertado una gran expectación en el tratamiento del dolor agudo por vía parenteral.

Las estructuras químicas de parecoxib sódico y valdecoxib difieren de las de los AINE convencionales. Una porción de la molécula de los AINE encaja en el canal principal (denominado canal hidrófobo) tanto de la COX-1 como de la COX-2, siendo inhibidores no específicos (Fig. 1).

Sin embargo, contrariamente a los AINE convencionales, parecoxib sódico posee también una cadena lateral que afecta a su afinidad de unión a la COX-1 y COX-2 (Fig. 1).

PERFIL FARMACODINÁMICO

Parecoxib es un profármaco hidrosoluble que sufre una biotransformación completa y rápida para dar lugar a valdecoxib (un inhibidor potente y selectivo oral de la COX-2). La dosis de valdecoxib necesaria

para inhibir la actividad enzimática en un 50% fue de 0,0005 $\mu\text{mol/l}$ frente a la isoforma de COX-2 humana recombinante, en comparación con 140 μmol frente a la isoforma de COX-1⁴.

Efectos analgésicos

La eficacia analgésica de parecoxib se ha puesto de manifiesto en pacientes con un dolor postoperatorio tras extracción de molares⁵, tras cirugía ginecológica^{6,7} y ortopédica^{8,9}.

La actividad analgésica de parecoxib se constató en un modelo de inflamación aguda y dolor inducidos por carragenin en la rata⁴. En este modelo el inicio de acción con 30 mg/kg fue rápido, con un control completo de la hiperalgesia a la hora de su administración. Parecoxib 30 mg/kg presentó una actividad similar a la de la misma dosis de ketorolaco⁴.

Efectos gastrointestinales

En voluntarios mayores sanos de 65 a 75 años de edad, la aparición de úlceras gastrointestinales fue menos probable con parecoxib ($n = 31$) que con ketorolaco ($n = 31$), en un ensayo aleatorizado y doble ciego (0 frente a 23%, $p < 0,05$). La incidencia de lesiones (erosiones y úlceras) fue también significativamente inferior en los individuos tratados con parecoxib¹⁰.

La valoración endoscópica indicó que no había diferencias significativas en los efectos gastrointestinales de parecoxib y placebo ($n = 32$). Parecoxib 40 mg y placebo se administraron por vía endovenosa 2 veces al día durante 7 días, y ketorolaco 15 mg se administró por vía endovenosa 4 veces al día durante 5 días, tras 2 días de placebo.

Efectos sobre hemostasia

La agregación plaquetaria no se modificó de manera significativa respecto a los valores basales al administrar parecoxib 40 mg 2 veces al día durante 3 días y una dosis única el 4º día; se observaron resultados similares con placebo en este ensayo de grupos paralelos, aleatorizado y doble ciego, llevado a cabo en 20 voluntarios¹¹.

En comparación con placebo, parecoxib 40 mg no afectó de manera significativa al efecto antiagregante plaquetario de ácido acetilsalicílico en respuesta a diversos factores agregantes¹¹.

El recuento plaquetario y el tiempo de protrombina con la administración conjunta de parecoxib y heparina fueron similares a los observados tras la perfusión de heparina sola en voluntarios sanos en un ensayo no

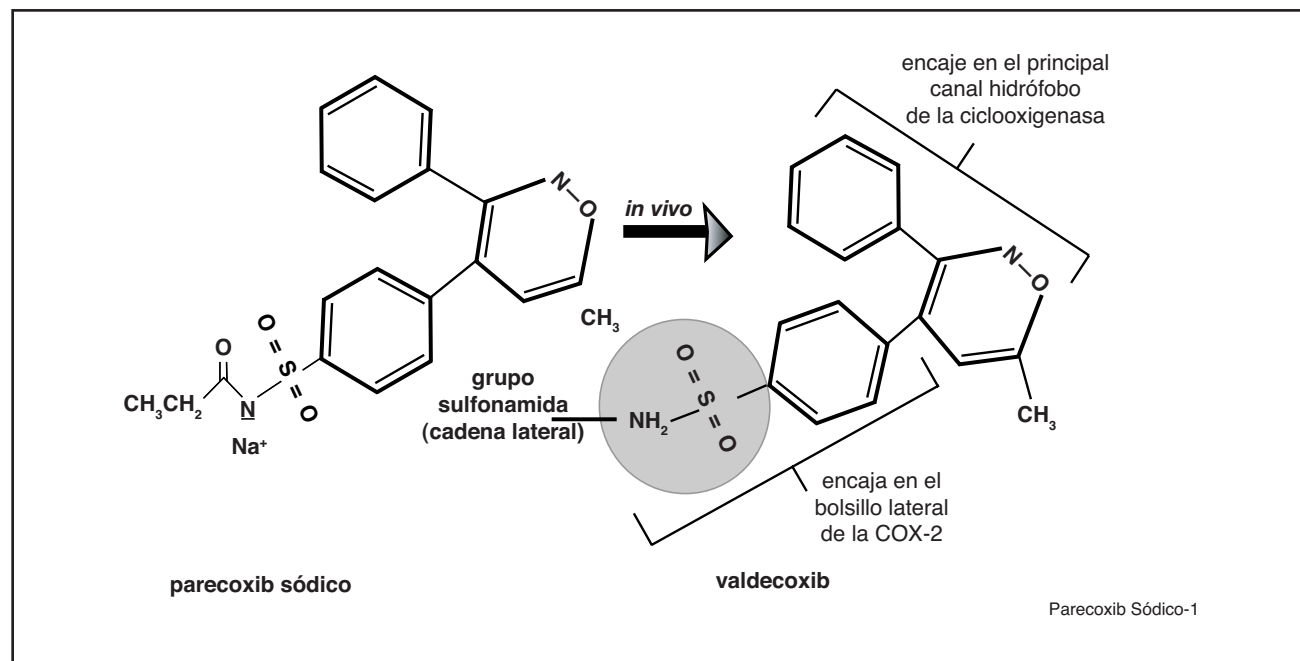


Figura 1. Estructura química de parecoxib y valdecoxib.

aleatorizado y no ciego¹². Un total de 23 voluntarios sanos recibieron una inyección de un bolo de 4.000 U de heparina, tras lo cual se inició una perfusión de heparina (dosis inicial de 10 a 14 U/kg) durante 36 h. Se ajustó la dosis de heparina para alcanzar un tiempo de tromboplastina parcial de 1,5 a 3,0 x valor basal. Tras un período de lavado farmacológico de 2 días, 18 voluntarios sanos fueron tratados con parecoxib e.v. 40 mg 2 veces al día durante 6 días. Se administró una inyección de un bolo de heparina (4.000 U) el día 5, seguida de una perfusión estable de 36 h a la dosis determinada según lo indicado¹².

PERFIL FARMACOCINÉTICO

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de valdecoxib fueron un 25 y un 30% superiores tras la administración endovenosa de parecoxib 20 y 40 mg, en comparación con la administración intramuscular, en pacientes con dolor dental postoperatorio moderado o intenso, en un ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego, el tiempo hasta alcanzar la C_{max} (t_{max}) fue de 0,5 h tras la administración endovenosa y de 1,5 h tras la administración intramuscular¹³.

Parecoxib sufrió una conversión rápida tras la administración endovenosa de 50 mg en 12 voluntarios sanos; el $t_{1/2}$ fue de 0,69 h¹³. La C_{max} de valdecoxib con una dosis endovenosa de parecoxib 50 mg fue de 1,02

mg/l y se alcanzó a las 0,6 h de la administración del profármaco. Con el empleo de dosis múltiple (50 mg 1 o 2 veces al día), la C_{max} de valdecoxib fue de 1,40 mg/l (día 10); las concentraciones plasmáticas de equilibrio estable se alcanzaron el día 7. Valdecoxib mostró un $t_{1/2}$ de 7,88 h y fue el principal compuesto recuperado en la orina a las 48 h siguientes a la administración de parecoxib¹³.

ENSAYOS DE EFICACIA

En la mayor parte de los ensayos para medir la eficacia de parecoxib se ha utilizado un fármaco activo de comparación (morfina endovenosa 4 mg y/o ketorolaco endovenoso 30 mg, o ketorolaco intramuscular 30 ó 60 mg). Parecoxib se administró en una sola inyección endovenosa o intramuscular.

Tras cirugía dental, parecoxib endovenoso o intramuscular (20 o 40 mg) mostró una eficacia analgésica superior a la de placebo y una eficacia analgésica similar a la de ketorolaco intramuscular (60 mg) durante las primeras 24 h. La media de tiempo transcurrido hasta el inicio de la actividad analgésica fue de 9 a 11 min con parecoxib e.v. 20 mg y de 12 min con ketorolaco 30 mg. El tiempo transcurrido hasta el uso de medicación de rescate con parecoxib de 20 y 40 mg fue de 8 y 10,5 h, en comparación con 7,9 h para ketorolaco 30 mg⁵ (Tabla 1).

Tabla 1. Parecoxib tras cirugía oral

Grupo de tratamiento	Tiempo medio hasta medicación de rescate	IC 95% (h.m)	Pacientes que precisan medicación de rescate n (%)
Placebo	01,03 C	01,02 - 01,26	48 (94%)
Parecoxib 20 mg i.m.	09,20 B	06,43 - 10,09	39 (76%)
Parecoxib 20 mg i.v.	07,03 C	06,03 - 09,48	40 (80%)
Parecoxib 40 mg i.m.	21,43 A	10,07 -> 24,00	25 (50%)
Parecoxib 40 mg i.m.	15,39 A	11,08 -> 24,00	27 (57%)
Letorolaco 60 mg i.m.	11,01 B	09,29 - 12,58	43 (84%)

En dicho estudio aproximadamente un 65% (dosis de 20 mg) y un 90% (dosis 40 mg) de los pacientes a los que se administró parecoxib endovenoso o intramuscular valoraron su medicación como buena o excelente en comparación con un 75% de los pacientes tratados con ketorolaco intramuscular¹⁴.

Tras cirugía ginecológica, parecoxib endovenoso (20 o 40 mg) fue significativamente más eficaz que placebo e igual de eficaz que ketorolaco endovenoso (30 mg) en la reducción de la intensidad del dolor¹⁵.

Comparado con morfina endovenosa (4 mg) la magnitud y duración del efecto analgésico fue superior con parecoxib e.v. La media de tiempo transcurrido hasta el uso de medicación de rescate fue de 6,2 y 6,5 h para parecoxib e.v., y de 6 h para ketorolaco e.v. 30 mg, mientras que para morfina e.v. 4 mg fue de 2,6 h y 1,8 h para placebo¹⁵.

Tras cirugía de prótesis de rodilla, parecoxib e.v. 40 mg fue igual de eficaz que ketorolaco e.v. 30 mg y significativamente más eficaz que morfina e.v. 4 mg⁹. La media de tiempo transcurrido hasta el inicio de la analgesia y la media de tiempo hasta el uso de medicación de rescate fueron similares tras el empleo de parecoxib 40 mg (11 min y 5,17 h, respectivamente) y de ketorolaco 30 mg (12 min y 4,58 h), así como significativamente mejores que morfina e.v. 4 mg (15 min y 2,12 h) y que placebo (31 min y 1,8 h)⁹.

Tras una artroplastia de cadera, los pacientes tratados con parecoxib e.v. 20 mg y 40 mg utilizaron significativamente menos morfina a las 24 y 36 h que los pacientes tratados con placebo¹⁶.

En pacientes sometidos a cirugía de injerto *bypass* de arteria coronaria, el tratamiento multimodal que incluía parecoxib y valdecoxib oral demostró una eficacia analgésica significativamente superior a la del tratamiento estándar (morfina PCA y paracetamol-codeína). En este estudio, los pacientes del grupo parecoxib/valdecoxib precisaron menos opiáceos¹⁷.

TOLERABILIDAD

La seguridad de parecoxib ha sido ampliamente evaluada en más de 4.120 pacientes.

En general, parecoxib demuestra ser un fármaco seguro y bien tolerado. En los estudios de cirugía general, la incidencia de acontecimientos adversos fue comparable a la de placebo¹⁵.

En cirugía dental, ginecológica y ortopédica, parecoxib es bien tolerado. Los acontecimientos adversos más frecuentes son las náuseas, dolor abdominal y sensación de plenitud, mareo y cefalea, que han ocurrido en porcentajes similares en los pacientes tratados con placebo^{5,7,16}.

Seguridad gastrointestinal

Un estudio llevado a cabo en voluntarios sanos (de 65 a 75 años de edad) y controlado con placebo demostró que, comparativamente, a dosis bajas de ketorolaco, parecoxib no provoca úlceras gástricas ni duodenales¹⁰. Los pacientes recibieron parecoxib (40 mg e.v. c/12 h, n = 31) o placebo (c/12 h, n = 32) durante 7 días. Después de 2 días de placebo, se administró ketorolaco (15 mg e.v., n = 31) 4 veces al día durante 5 días. El octavo día se evaluó la ulceración por endoscopia. Un 23% de los pacientes del grupo ketorolaco presentaban úlceras gastroduodenales (5 pacientes con úlceras gástricas y 2 pacientes con úlceras duodenales), mientras que no se observaron úlceras en los grupos placebo o parecoxib ($p < 0,05$)¹⁰.

Un estudio en voluntarios ancianos de 66 a 75 años comparó la seguridad digestiva y tolerabilidad de parecoxib (10 mg e.v. c/12 h) con naproxeno oral (500 mg c/12 h) y ketorolaco (15 mg e.v. c/6 h); después de practicar endoscopia basal, los pacientes recibieron parecoxib, naproxeno o placebo durante 7 días, o placebo durante 2 días y a continuación ketorolaco durante 5 días. Al cabo de 7 días se repitió la endoscopia.

Entre los primeros 17 pacientes incluidos se observaron ulceraciones en pacientes de todos los grupos excepto en los tratados con parecoxib; debido a la elevada incidencia de úlceras gastroduodenales inesperadas el estudio se clausuró prematuramente. Se observaron úlceras gastroduodenales en 4/4 pacientes del grupo ketorolaco, 2/4 del grupo naproxeno y 2/5 del grupo placebo, lo que sugiere que los pacientes ancianos pueden presentar riesgo de ulceración digestiva, incluso tras el tratamiento de corta duración con ketorolaco y naproxeno¹⁸.

Seguridad en sangrado quirúrgico

El efecto de parecoxib sobre la función plaquetar se ha estudiado en voluntarios jóvenes (18-55 años) y ancianos (65-95 años). En ensayos doble ciego y controlados con placebo los sujetos fueron aleatorizados para recibir parecoxib (40 mg e.v. c/12 h durante 8 días) o ketorolaco (15 mg c/6 h e.v. durante 5 días en pacientes ancianos y 30 mg c/6 h e.v. durante 5 días en pacientes jóvenes)¹¹.

Parecoxib 40 mg c/12 h tuvo un efecto mínimo sobre la agregación plaquetar y tiempo de sangría, mientras que ketorolaco causó disminuciones significativas y sostenidas de la agregación plaquetar a lo largo de todo el período de estudio ($p < 0,001$), resultando en incrementos significativos del tiempo de sangría ($p < 0,05$ a las 2 y 4 h)¹⁹. Se observó una variación considerable en los tiempos de sangría de todos los grupos (incluido el grupo placebo), sin embargo, sólo se observó prolongación del tiempo de sangría en el grupo ketorolaco.

Seguridad en pacientes renales

La farmacocinética de valdecoxib se ha estudiado con varios grados de insuficiencia renal. Debido a que la eliminación renal de valdecoxib no es importante para la disponibilidad del fármaco, no se observaron cambios en el aclaramiento de valdecoxib incluso en pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a diálisis²⁰.

POBLACIONES ESPECIALES

Ancianos

En general, no es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos (>65 años). No obstante, si el anciano pesa menos de 50 kg, el tratamiento deberá iniciarse con la mitad de la dosis habitual recomendada de parecoxib y la máxima dosis diaria se reducirá a 40 mg^{20,21}.

Insuficiencia hepática

Habitualmente no se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (5-6 en la escala Child-Pugh).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (7-9 en la escala Child-Pugh) parecoxib se debe iniciar con precaución y con la mitad de la dosis habitual recomendada. La dosis máxima diaria se reducirá a 40 mg.

No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave^{20,21}.

Insuficiencia renal

Sólo se actuará con precaución en pacientes con insuficiencia renal con predisposición a presentar retención de líquidos¹⁹.

Niños y adolescentes

Parecoxib no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años, por lo que su uso no está recomendado en dichos pacientes²⁰.

INTERACCIONES

Parecoxib es rápidamente hidrolizado en el hígado a su forma activa valdecoxib. Valdecoxib es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 3A4 y 2C9.

Muchas interacciones farmacológicas son el resultado de la inhibición o la inducción de isoenzimas CYP450. Como valdecoxib es un sustrato de las isoenzimas CYP 3A4 y 2C9, parecoxib tiene un potencial de interacción con otros fármacos metabolizados por dichas isoenzimas.

Entre las posibles interacciones con fármacos utilizados en pacientes afectos de dolor, debemos tener en cuenta fármacos como:

Omeprazol (sustrato CYP2C19)

La exposición plasmática a 40 mg de omeprazol diarios aumentó un 46% tras la administración de 40 mg de valdecoxib durante 7 días, mientras que la exposición plasmática a valdecoxib no se vio afectada. Según estos resultados, parecoxib debe administrarse con precaución junto a omeprazol y sustratos parecidos como fenitoína, diazepam o imipramina²¹.

Litio

La coadministración de valdecoxib y litio provocó una disminución significativa en el aclaramiento plasmático (25%) y aclaramiento renal (30%) de litio; la exposición plasmática fue un 34% superior comparativamente a litio solo. En pacientes tratados con litio, la concentración sérica de litio deberá monitorizarse cuidadosamente al iniciar y al cambiar la dosis de parecoxib²².

CONCLUSIONES

- Parecoxib es el primer AINE inhibidor selectivo de la COX-2 que puede administrarse por vía endovenosa.
- Los estudios demuestran que parecoxib es eficaz en el control del dolor postoperatorio y que reduce la necesidad de consumo de opioides en dicho período.
- Parecoxib no afecta la función plaquetar, por lo que aporta mayor seguridad en los pacientes con riesgo de hemorragia quirúrgica.
- Parecoxib presenta un mejor perfil de efectos adversos a nivel gastrointestinal que los AINE no selectivos inhibidores de la COX-1.
- Se recomienda una dosis de 40 mg endovenosa o intramuscular seguida de 40 mg c/12 h.
- La dosis máxima diaria es de 80 mg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolten WW. Scientific rationales for specific inhibition of COX-2. *J Rheumatol* 1998;Suppl 51:2-7.
2. Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997;24(Suppl 49):6-8.
3. Jain KK. Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert Opin Invest Drug* 2000;9(11): 2717-23.
4. Talley JJ, Bertenshaw SR, Brown DL, et al. N-5- Methyl-3-phenylisoxazol-4 sodium salt. A potent and selective inhibitor of COX-2 for parenteral administration. *J Med Chem* 2000;43:1661-3.
5. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard EC. A double-blind, randomized comparison of intramuscular and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery model. *Clin Ther* 2001;23(7):108-30.
6. Langeland F, Turpin M, Waller P, et al. A comparative analgesic efficacy study of parecoxib, a new COX-2 specific inhibitor, in post-gynecological surgery patients (poster 814). 19th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society. Noviembre 2000.
7. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 2002;97:306-14.
8. Malan TP, Marsh G, Grossman E, et al. Evaluation of the opioid-sparing effectiveness of parecoxib in post-surgical patients: an interim report. *J Pain Symptom Manag* 2001;2(Suppl 1):38[abstract 774].
9. Rasmussen GL, Steckener K, Hogue C, Torri S, Hubbard RC. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Orthop* 2002;31(6): 336-43.
10. Stolz 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.
11. Noveck RJ, Laurent A, Kuss M, Talwalker S, Hubbard RC. Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and nonelderly individuals (two randomised, controlled trials). *Clin Drug Invest* 2001;21(7): 465-76.
12. Noveck RJ, Kuss ME, Qian J, et al. Parecoxib sodium, an injectable COX-2 specific inhibitor, does not affect heparin-regulated blood coagulation parameters. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2001;26(2 Suppl)[abstract 20]. ASRA 26th Annual Meeting. Vancouver, 10-13 mayo 2001. WB Saunders Company 2001:20.
13. Grossman E, Hubbard R, Laurent A, et al. A safety and pharmacokinetic study of analgesic doses of parecoxib sodium, a new COX-2 specific inhibitor, in healthy subjects (poster 653). 19th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society. Noviembre 2000.
14. Mehlich D, Kuss M, Bauman A., et al. Onset and duration of analgesia of intramuscular doses of parecoxib, and new parenteral COX-2 inhibitor, in postoperative dental pain. *APS. Ft. Lauderdale*. Noviembre 1999.
15. Wender RH, Desai PM, Snabes MC, Talwalker SC, Kuss ME, Hubbard RC. Parecoxib sodium demonstrates opioid sparing effects in post-laparotomy surgical patients. *Fertility and Sterility* 2001;76(3 Suppl 1):325[abstract].
16. Hubbard RC, Stulberg BN, Torri S, Talwalker S, Kuss ME. The COX-2 specific inhibitor parecoxib sodium is effective in treating post-operative pain in total hip arthroplasty patients. *Anesthesiology* 2001;95:807[abstract].
17. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125(6): 1481-92.
18. Harris EM, Kuss M, Hubbard RC, Goldstein JL. Upper gastrointestinal safety evaluation of parecoxib sodium, a new parenteral cyclooxygenase-2-specific inhibitor, compared with ketorolac, naproxen and placebo. *Clin Ther* 2001;23(9):1422-8.
19. Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs* 2001;61(8):1133-41.
20. Stichtenoth DO, Frolich JC. The second generation of COX-2 inhibitors. What advantages do the newest offer? *Drugs* 2003;63(1):33-45.
21. Amabile CM, Spencer AP. Parecoxib for parenteral analgesia in postsurgical patients. *Ann Pharm* 2004;38:882-6.
22. Ibrahim A, Karim A, Feldman J, et al. Effects of parecoxib: a parenteral COX-2 specific inhibitor on the disposition of lithium. Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists 2000.