

# Anti- inflamatorios no esteroideos y analgésicos para el tratamiento de la osteoartritis de cadera, rodilla y mano

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Luis Fernando Cifuentes<sup>1</sup>, María José Jannaut Peña<sup>2</sup>, Antonio Iglesias Gamarra<sup>3</sup>, Monique Chalem Choueka<sup>4</sup>, Federico Rondón Herrera<sup>5</sup>, Elsa Reyes Sanmiguel<sup>6</sup>

La osteoartritis es una de las patologías reumáticas más comunes, su característica clínica es el dolor crónico. El alivio del dolor es una de las principales indicaciones para el tratamiento de estos pacientes. Prácticamente todos los AINE comercializados han sido utilizados con este fin así como el acetaminofén que se recomienda en algunas guías como tratamiento inicial con base en el elevado riesgo que conlleva el uso de AINE<sup>1-2</sup>.

### Analgésicos

#### a. Acetaminofén

Los estudios comparativos de acetaminofén con diversos AINE (naproxen, diclofenac, ibuprofen) demostraron a corto plazo (4 a 6 semanas) una eficacia similar al acetaminofén excepto en un parámetro clínico que es el dolor en reposo<sup>3-4</sup>. *Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A.*

#### b. Analgésicos de acción central

Se demostró que la adición de 200 mg al día de tramadol al tratamiento de 1 gr de naproxen permite

reducir la dosis del AINE de manera significativa<sup>5, 6</sup>. De ahí que su utilización se recomienda por periodos cortos en exacerbación de dolor y como terapia complementaria.

Los analgésicos de acción central deben ser evitados por largos periodos por el riesgo de dependencia. *Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación A.*

### Aine

Los estudios analizados no muestran diferencias en cuanto a eficacia entre los diferentes AINE (ibuprofen, naproxen, aceclofenac, piroxicam, diclofenac, tenoxicam, nabumetona, etodolac, meloxicam) para el manejo de la osteoartritis<sup>7</sup>.

En cuanto al ibuprofen las dosis analgésicas (1200 mg al día) resultaron tan efectivas como las dosis antiinflamatorias<sup>3</sup>. *Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A.*

El meloxicam ha mostrado actividad preferencial en su capacidad para inhibir la COX 2 en comparación con la COX 1 evaluado en ensayos in vitro (producción de PGE2 en monocitos sanguíneos y de tromboxanos plaquetarios en sangre<sup>8</sup>).

En un ensayo clínico controlado se compararon 4635 pacientes con osteoartritis de cadera, rodilla, mano o columna activa, tratados con meloxicam 7.5 mg y 4688 con diclofenac 100 mg

1. Médico Especialista en Farmacología Clínica. Pharmacia-Bogotá  
2. Médico Internista – Reumatólogo. Colsanitas-Bogotá  
3. Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia  
4. Médico Internista – Reumatólogo. Jefe Sección de Reumatología. Fundación Santa Fe de Bogotá  
5. Médico Internista – Reumatólogo. Profesor Asistente de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia  
6. Médico Internista – Reumatólogo. Profesora Universidad de la Sabana – Bogotá

por 20 días. Menos pacientes con meloxicam informaron eventos adversos (27% vs 32%), en especial menos dispepsia ( $p < 0.001$ ) náuseas ( $p < 0.05$ ) dolor abdominal ( $p < 0.01$ ) y diarrea ( $p < 0.001$ ) hubo menos incidencia de reacciones adversas con meloxicam 3.02%) frente a diclofenac 6.14 ( $p < 0.001$ ), sin embargo la intensidad y relación con tratamiento fueron comparables no hubo diferencias en la presencia de perforación úlcera o sangrado entre los dos grupos.

Ambos medicamentos redujeron eficazmente el dolor aunque hubo ventaja en la eficacia de diclofenac y el número de abandonos por este motivo fue mayor en el grupo tratado con meloxicam<sup>9</sup>.

8.656 pacientes fueron evaluados en un experimento prospectivo para comparar eficacia y tolerabilidad de meloxicam 7.5 mg y piroxicam 20 mg en el tratamiento de los signos y síntomas de la exacerbación de la osteoartritis durante 28 días, 22.5% de los pacientes tratados con meloxicam presentaron reacciones adversas y 29.9% con piroxicam ( $p < 0.001$ ) las más frecuentes fueron gastrointestinales.

La aparición de perforaciones, úlceras o sangrados gastrointestinales fueron menores en pacientes tratados con meloxicam (riesgo relativo piroxicam: meloxicam 1,4) hubo menores incrementos de creatinina sérica en el grupo tratado con meloxicam, aunque no se apreciaron diferencias relevantes en los cambios de Hb y Hcto.

Las evaluaciones de eficacia en ambos grupos mostraron un cambio medio en el dolor de 3.2 en la basal a 2 en la final (medios en una escala análoga visual) igualmente el número de abandonos por falta de eficacia fue comparable.<sup>10</sup>

Utilizando la prueba Breslow Day se analizaron 10 experimentos clínicos en un meta-análisis con el objeto de revisar la frecuencia y severidad de los eventos adversos GI usando meloxicam en comparación con otros AINE. Meloxicam demostró menor número de eventos gastrointestinales (OR=0.64), menos PUS (Perforaciones- Úlceras - Sangrados OR=0.52) y menor número de retiros de la medicación (OR 0.59) y dispepsia (OR = 0.79)

Desafortunadamente los puntos de medición final fueron muy amplios en los estudios analizados,

no hay correlación entre la presencia de dispepsia y el hallazgo endoscópico de úlcera, y no son claros los datos respecto a la definición de sangrado digestivo<sup>11</sup>.

**Recomendación:** Los datos disponibles demuestran que meloxicam a dosis de 7.5 mg es un tratamiento efectivo y seguro de la osteoartritis en fase de exacerbación. No existe evidencia suficiente para recomendar igual tolerabilidad a dosis de 15 mg.

*Nivel de evidencia I Recomendación Grado A.*

## Inhibidores específicos COX-2

Gracias al entendimiento de la estructura tridimensional de ciclooxigenasa 1 y 2 fue posible desarrollar nuevos medicamentos con mayor seguridad debido a su mecanismo de inhibición específica de la COX-2.

Rofecoxib, un inhibidor específico de COX2, a dosis de 12.5 mg día y 25 mg día mostró mejoría funcional significativa en pacientes con osteoartritis de rodilla y cadera comparado con placebo, a las seis semanas de seguimiento. Los instrumentos de medida incluyeron el índice de WOMAC (Western Ontario and McMasters Universities), un cuestionario multidimensional autoadministrado y específico para la enfermedad que incluye percepción del dolor del paciente a través de una escala análoga visual.<sup>12</sup> *Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A.*

Rofecoxib tuvo una eficacia clínica similar a diclofenac en un seguimiento de 26 semanas (n 784)<sup>13</sup>, ibuprofeno durante 6 semanas (n 736)<sup>14</sup> en el tratamiento del dolor y la rigidez articular. Comparado con ibuprofeno 1.2 gr día, rofecoxib 25 o 50 mg durante 24 semanas presentó una incidencia inferior acumulada de úlceras endoscópicas y similar a la de placebo (placebo 9.9%). rofecoxib 25 mg (9.6%) rofecoxib 50 mg (14.7%), ibuprofeno 45.8 %).<sup>15</sup> *Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A.*

Celecoxib demostró inhibir COX2 sin alterar la actividad de COX 1 in vitro. A dosis de 200 mg día los estudios han mostrado efectividad comparable a naproxen 1 gr día, presentando mejoría del dolor de manera significativa a partir del segundo día de

tratamiento, con una máxima efectividad analgésica a partir de la segunda semana, sostenida hasta la semana 12.<sup>16</sup> **Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A.**

Celecoxib a dosis de 200 hasta 400 mg día resultó ser superior a placebo y comparable con naproxen 1 gr día en la mejoría funcional de los pacientes medida a través del índice WOMAC a las 12 semanas de tratamiento. En la subescala de dolor celecoxib 100 mg fue significativamente superior a naproxen ( $p < 0.001$ ). Celecoxib redujo el dolor de actividades tales como caminar en superficies planas, subir y bajar escaleras o estar de pie. Entre el 20 y 45% de los pacientes informaron reducción de la dificultad funcional para realizar actividades de la vida cotidiana en al menos uno de tres posibles niveles de dificultad.<sup>17</sup> **Nivel de evidencia I Grado de recomendación A.**

### **Seguridad gastrointestinal de los antiinflamatorios no esteroideos.**

Los síntomas gastrointestinales son los eventos adversos más comunes en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin embargo la toxicidad gastrointestinal (GI) asociada con AINE es un término muy amplio en manifestaciones que van desde síntomas como dispepsia la cual puede aparecer después de semanas de tratamiento, hasta severas complicaciones como sangrado y perforaciones que conducen a la hospitalización o muerte. En general por lo menos 10-20% de pacientes desarrollan dispepsia cuando reciben AINE, aunque la prevalencia puede variar de 5 a 50%. Durante un periodo de tratamiento de 6 meses 5 a 15% de pacientes con artritis reumatoide (AR) se espera que suspenda la terapia con AINE debido a los cuadros dispépticos.

El término dispepsia es un efecto secundario común con el uso de AINE pero es pobre correlacionado con lesiones endoscópicas o sangrado GI. De los pacientes que desarrollaron úlceras o complicaciones GI que amenazan la vida, 50-60% no han tenido previos signos o síntomas. Numerosos estudios prospectivos han identificado la prevalencia de 15-20% para úlceras gástricas y 5-8% para úlceras duodenales después de 12 semanas de tratamiento. El desarrollo de úlceras no puede ser

predecido por la presencia de dolor abdominal ya que la mayoría de los pacientes son asintomáticos.

La incidencia de complicaciones significativas gastroduodenales (perforación, sangrado u obstrucción al vaciamiento gástrico) se ha estimado en 1-4% por año en los estudios poblacionales además la reducción de la incidencia en úlceras endoscópicas no resulta en una comparable reducción en las complicaciones significativas gastrointestinales. Así, hay muy poca correlación entre la ocurrencia de úlceras endoscópicas y eventos gastrointestinales clínicamente significativos.<sup>18-20</sup> **Nivel de evidencia IV, Grado de recomendación C.**

Las tasas de mortalidad en pacientes que son hospitalizados por sangrado digestivo inducido por AINE es del 5 al 10%. Un análisis de los datos obtenidos por ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) ha mostrado que la mortalidad atribuida por AINE y toxicidad gastrointestinal es de 0.22% por año. Aunque la tasa de mortalidad es baja, el gran número de pacientes expuestos a menudo por largos periodos de tiempo determina que estas complicaciones tengan un significativo riesgo en la salud. Cifras norteamericanas han determinado que el número de hospitalizaciones por complicaciones digestivas es por lo menos de 103.000 pacientes año. Se ha estimado que 16.500 muertes ocurren relacionadas con estos medicamentos en pacientes con artritis reumatoide u osteoartritis cada año en Estados Unidos. Esta figura es similar al número de muertes ocurridas por el síndrome de inmunodeficiencia humana y considerablemente mayor que el número de muertes por mieloma múltiple, asma cáncer cervical o enfermedad de Hodking.<sup>18, 21</sup> **Nivel de evidencia IV Grado de recomendación C.**

En adición al incremento en morbilidad y mortalidad, las complicaciones GI contribuyen considerablemente a la elevación en costos por este grupo de medicamentos. Diferentes estudios han sugerido que el costo directo de tratar síntomas GI y complicaciones compromete del 31-40% del costo total para el manejo de pacientes con artritis. A un costo estimado de US 15.000- US 20.000 por hospitalizaciones, el costo directo de complicaciones GI en EEUU estaría por los dos billones de dólares anuales. Es por eso que los intentos de reducir las tasas de complicaciones se han focalizado en coterapias y

nuevos AINE (Inhibidores Específicos de la Cicloxigenasa 2 (COX-2)).

Diferentes aproximaciones han sido utilizadas para solventar la toxicidad GI asociada con el uso de AINE. Estos incluyen el uso de nuevos grupos de AINE como Nabumetona, Nimesulide y Meloxicam que resulta en incidencias de daño gastrointestinal y complicaciones típicas a los otros AINE; cápsula entérica que reduce modestamente la incidencia de úlceras gástricas o erosiones pero no disminuye las tasas de ulceración duodenal y administración intravenosa-rectal que todavía produce los efectos adversos sistémicos en la mucosa gástrica. La efectiva profilaxis y tratamiento de toxicidad GI asociada con AINE se ha centrado en el uso de análogos de PGE1, misoprostol, antagonistas de receptores H2 como ranitidina y famotidina y el uso de inhibidores de la bomba de protones como el omeprazole.

Los resultados clínicos con el uso de estos diferentes agentes han demostrado la superioridad general del omeprazol (20 mg/día) tanto en la profilaxis como tratamiento de úlceras gastroduodenales y erosiones. Esto ha sido obtenido de dos estudios multicéntricos similares en cuanto a diseño; Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) y Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM), los cuales demostraron la superioridad general del inhibidor de la bomba de protones omeprazol sobre ranitidina y misoprostol, tanto en la prevención como curación de úlceras asociadas con AINE. Misoprostol fue el menos tolerado en estas series. Dolor abdominal fue el reporte secundario más común en cada uno de los tres tratamientos activos<sup>22-23</sup>. **Nivel de evidencia IV Grado de recomendación C.**

Estas medicaciones concomitantes no son del todo completamente eficaces o libres de eventos adversos, sino financieramente costosas. Los nuevos inhibidores específicos de la COX-2, han sido una respuesta para estos eventos debido a su doble mecanismo de acción que permite control de la inflamación y el dolor con una marcada reducción en la capacidad de producir lesiones de la mucosa gastroduodenal. Celecoxib y Rofecoxib son los primeros agentes de esta nueva clase -inhibidores específicos COX-2. Estudios clínicos han mostrado que

Celecoxib tiene una mas baja tasa de úlceras confirmadas endoscópicas que naproxeno, 4 y 26% respectivamente y similar a placebo, 4%. Refecoxib, comparado con ibuprofeno presentó una incidencia inferior acumulada de úlceras endoscópicas, 9.6% y 45.8% respectivamente y similar a la de placebo, 9.9%. Nueva evidencia ha recomendado el uso de inhibidores específicos COX-2 en todas las situaciones en las cuales los AINE son considerados una terapia apropiada.<sup>24</sup> **Nivel de evidencia IV Grado de recomendación C.**

**Agradecimientos:** Agradecemos muy especialmente a los doctores Mario Cardiel y Jhon Darío Londoño por la revisión del manuscrito y sus importantes aportes y a la doctora Mary Bermúdez por la asesoría epidemiológica en la realización de este documento.

## Referencias

1. Eccles M, Fremantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. *BMJ* 1998; 317: 529-530.
2. Hochberg M, Altman R, Brandt K, et al Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1535-1540.
3. Bradley J.D. Brandt KD, Katz BP. et al. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N England J Med* 1991; 325: 87-91.
4. Williams HJ, Ward J.R, Egger MJ, et al. Comparison of naproxen and acetaminofen in two year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1196-1206.
5. Schnitzer T J. Kamin M. Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. A randomized, double-blind placebo controlled study *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1376-1377.
6. Roth SH Efficacy and safety of tramadol HCl in break through musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis *J Rheumatol* 1998; 25: 1358-1363.
7. Towheed T. Shea B. Wells G. Hochberg M. Analgesic and non aspirin, non-steroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis of the hip. (Cochrane review) in: *The cochrane library*, issue 4, 1999, oxford: Update software.
8. Engelhardt G, Boger R, Schnitzer C, Utzman R. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. In vitro findings Part I. *Biochem pharmacol* 1996; 51: 21-28.
9. Hawkey C, Kahan A, Steinbruk K. Tolerancia gastrointestinal de meloxicam en comparación con diclofenaco en pacientes con osteoarthritis. (estudio melissa). *British J of Rheumatol* 1998; 31 (9): 937-945.

10. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Stein Bruck K. Mejor Tolerancia gastrointestinal del inhibidor selectivo de la COX 2 meloxicam respecto a piroxicam: Resultados del estudio a gran escala de la seguridad y eficacia de las terapias inhibidoras de la COX en osteoartritis (select). *British J of Rheumatol.* 1998; 37: 946-995.
11. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999; 107 (8 A): 48 S-54 S.
12. Scott L, Lamb H. Rofecoxib. *Drugs* 1999; 58 (3): 499-505.
13. Cannon G, Caldwell J, Holt P, et al MK-0966 a specific cox-2 inhibitor has clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 6 week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (supl): 5196.
14. Cannon G, Caldwell, Holt P, et al MK 0966 a specific cox-2 inhibitor has clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of the knee and hip osteoarthritis (OA) in a 6 week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1998; 41 (supl): 5196.
15. Laine L, Harper S, Simon T, et al. A Randomized Trial Comparing the Effect of Rofecoxib, a cyclooxygenase 2-Specific Inhibitor, with That of Ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-783.
16. Bensen W, Fiechtner J, McMillen J, et al Treatment of Osteoarthritis with Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 1095-1105.
17. Zhao S, McMillen J, Markenson J, et al. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with Celecoxib. *Pharmacotherapy* 1999; 19(11): 1269-1278
18. Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1898.
19. Brooks P, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999; 38: 779-788.
20. Raskin JB. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Med* 1999; 106(5B): 3S-12S.
21. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105(1B): 31S-38S.
22. Bjorkman DJ. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the United States: Risk factors and frequency of complications. *Am J Med* 1999; 107(6A): 3S-10S.
23. McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definitions and epidemiology. *Am J Med* 1998; 105(5A): 3S-9S.
24. Editorial. Analysis of the effect of COX-2 specific inhibitors and recommendations for their use in clinical practice. *J Rheumatol* 2000; 6: 1-8.