



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



AVANCES EN MEDICINA

Efectividad de los antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento del dolor de rodilla y de cadera



Efficacy of anti-inflammatory non-steroidal drugs in the treatment of knee and hip pain

M. Seguí Díaz^{a,b}

^a Medicina de Familia y Comunitaria, UBS Es Castell, Menorca, Islas Baleares, España

^b Miembro del Grupo de Diabetes de SEMERGEN

da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, Trelle S. Effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 17. pii: S0140-6736(16)30002-2. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. [Epub ahead of print].

Resumen

Importancia: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen la columna vertebral en el manejo del tratamiento del dolor en la artrosis. El objetivo de este trabajo fue el de evaluar la efectividad de las diferentes preparaciones y de las dosis de AINE sobre el dolor de la artrosis utilizando una red de metaanálisis.

Método: Para esta red de metaanálisis se consideraron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararan cualquiera de las siguientes intervenciones: AINE, paracetamol o placebo para el tratamiento del dolor de la artrosis. Para ello se buscó en la Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y otras listas de referencia ECA relevantes publicados entre el 1 de enero del 1980 y el 24 de febrero del 2015 que tuvieran al menos 100 pacientes por grupo. Se predefinieron los objetivos primarios y secundarios. Resultados como el dolor y la funcionalidad física fueron extraídos por duplicado con al menos 7 puntos tras

empezar el tratamiento. Se utilizó un modelo multivariante bayesiano de efectos aleatorios para las comparaciones de múltiples tratamientos con un efecto aleatorizado según el nivel de los ECA. En el análisis primario se utilizó un primer paso aleatorizado de primer orden con el que tener en cuenta los múltiples resultados seguidos dentro del estudio. Los preparados que utilizaron diferentes dosis diarias fueron considerados separadamente en el análisis. Para evaluar la potencial dosis-respuesta se utilizaron co-variantes de preparados específicos asumiendo la linealidad de la dosis relativa en el registro.

Resultados: Se identificaron 8.973 estudios en la búsqueda de los que se destacaron e incluyeron 74 ECA, con un total de 58.556 pacientes que se incluyeron en el análisis. Se establecieron 23 nodos relativos a 7 AINE diferentes o a paracetamol con dosis específicas diarias o placebo. Todas las preparaciones, independientemente de la dosis, mejoraron la puntuación de la sintomatología dolorosa cuando se compararon con el placebo. En 6 intervenciones (diclofenaco 150 mg/día, etoricoxib 30 mg/día, 60 mg/día y 90 mg/día, y rofecoxib 25 mg/día y 50 mg/día) la probabilidad que la diferencia frente al placebo estuviera en el mismo lugar o por debajo de un efecto mínimo en la reducción del dolor clínicamente importante fue de al menos del 95% (efecto del tamaño [ES]: -0,37). Entre las dosis máximas aprobadas, el diclofenaco 150 mg/día (ES: -0,57; IC 95%: -0,69 a -0,46) y el etoricoxib 60 mg/día (ES: -0,58; IC 95%: -0,73 a -0,43) tuvieron la mayor probabilidad de ser las mejores intervenciones; ambas tuvieron el 100% de probabilidad de alcanzar las diferencias mínimas clínicamente importantes. Los efectos del tratamiento se incrementaron en la

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.06.008>

1138-3593/© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

medida que se aumentaba la dosis, pero las pruebas de linealidad sobre el efecto de la dosis fueron significativas solo en celecoxib ($p=0,030$), diclofenaco ($p=0,031$) y naproxeno ($p=0,026$). No se encontraron evidencias de que los efectos del tratamiento variaran según la duración del tratamiento. Se encontró que el modelo de ajuste aplicado fue correcto, y que las pruebas de heterogeneidad e inconsistencia entre ECA fueron bajas en todos los análisis. Así mismo, se consideró que todos los ECA tuvieron un bajo riesgo de sesgos en el ciego aplicado a los pacientes. Las estimaciones del efecto no cambiaron la sensibilidad del análisis con 2 modelos estadísticos adicionales representando criterios de calidad metodológica en el análisis por metarregresión.

Conclusiones: Según los datos disponibles, no encontramos en este análisis que el paracetamol en solitario tuviera ningún papel en el tratamiento de la artrosis independientemente de la dosis. Se encontraron evidencias que el diclofenaco en dosis de 150 mg/día es el AINE más eficaz disponible por el momento en términos de mejoría del dolor y de la funcionalidad. Con todo, y teniendo en cuenta los perfiles de seguridad de estos fármacos los médicos deben considerar estos resultados junto con toda la información que sobre seguridad se dispone para seleccionar la medicación y dosis mejor para el paciente.

Comentario

Este estudio nos muestra las diferencias de efectividad entre los AINE frente al placebo, el paracetamol y las dosis de los mismos, sin embargo, nos recalca que al margen de esto hay que tener en cuenta los perfiles de seguridad de estos fármacos para poder seleccionar la medicación y dosis más adecuada para el paciente. Desde la retirada del rofecoxib, inhibidor selectivo de la COX-2 (COX-2), que aumentaba el riesgo cardiovascular, ha aumentado la preocupación por los efectos secundarios, sean cardiovasculares o gastrointestinales de los AINE. Hace algún tiempo McGettigan y Henry, analizando las evidencias disponibles en forma de un metaanálisis *ad hoc*, señalaron que los AINE tan utilizados como el diclofenaco podían tener un riesgo cardiovascular semejante al retirado y polémico rofecoxib. En este análisis McGettigan y Henry mostraban como el diclofenaco incrementaba el riesgo relativo (RR) cardiovascular hasta un 40%, semejante al rofecoxib. El RR de los diferentes AINE a dosis altas fue de rofecoxib 1,45 (IC 95%: 1,33-1,59), diclofenaco 1,40 (1,27-1,55), ibuprofeno 1,18 (IC 95%: 1,11-1,25) y naproxeno 1,09 (IC 95%: 1,02-1,16). En dosis bajas el RR se redujo, rofecoxib 1,37 (1,20-1,57), celecoxib 1,26 (1,09-1,47) y diclofenaco 1,22 (1,12-1,33). O sea que el riesgo cardiovascular variaba con la dosis, y con el tiempo administrado¹.

Los mismos autores, McGettigan y Henry, en una entrega posterior², esta vez a partir de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios observacionales, metaanálisis publicados y otras fuentes como lista de los medicamentos esenciales (Essential Medicines Lists [EMLs]) correspondientes a 100 países, y la información sobre AINE de 13 países, confirmaron que el rofecoxib, el diclofenaco y el etoricoxib aumentan el riesgo cardiovascular cuando se comparan con grupos que no ingieren estos AINE. De la misma forma, el naproxeno tendría un escaso o nulo riesgo. La indometacina

y el meloxicam tendrían un riesgo algo mayor que el naproxeno, pero moderado. A altas dosis el ibuprofeno aumentaría también el riesgo cardiovascular (RCV). El problema surge en que justamente el diclofenaco y el etoricoxib suponen un tercio (media: 33,2%; 14,7-58,7%) de las prescripciones de AINE en los 15 países analizados, siendo el diclofenaco el más prescrito y el naproxeno solo el 10%. Según estos autores el naproxeno sería el AINE más recomendable. Estos datos fueron añadidos a un nuevo metaanálisis publicado en *Lancet*³ y que incluyó a 280 ECA de AINE frente a placebo con 124.513 individuos y 474 ECA de AINE frente a otros fármacos con 229.296 personas, concluyendo que tanto los COX-2 (RR: 1,37) como el diclofenaco (RR: 1,41) incrementan los eventos cardiovasculares, y el naproxeno, por el contrario, no (RR: 0,9). En cuanto a muertes por causa cardiovascular se incrementó con los COX-2 (RR: 1,58), y en el diclofenaco (RR: 1,65) y en el ibuprofeno (RR: 1,9, no significativo), pero no en el naproxeno (RR: 1,08). Por contrapartida, el riesgo de insuficiencia cardíaca se duplicó en todos los AINE, del mismo modo que todos tuvieron complicaciones gastrointestinales; menos en los COX-2 (RR: 1,8), y el diclofenaco (RR: 1,8) y más el ibuprofeno (RR: 3,97) y el naproxeno (RR: 4,22). Las recomendaciones que realizó el Comité de Evaluación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁴ ratificó que el diclofenaco tiene riesgos semejantes a los COX-2, y especialmente cuando se utiliza en dosis altas (150 mg) y/o durante largo tiempo. Sin embargo, el PRAC apunta que los beneficios de diclofenaco todavía superarían a los riesgos. Señalan que las advertencias que se hicieron con los COX-2 sería aplicables a este fármaco con el fin de evitar o reducir los riesgos de eventos cardiovasculares. En pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o accidente vasculo-cerebral no se debería prescribir el diclofenaco. La US Food and Drug Administration (FDA), la Arthritis Advisory Committee (AAC) y la Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (DSARM)⁵, por su parte, se hacen eco de estos datos y se reafirman en las recomendaciones del FDA del 2005, por el que el riesgo cardiovascular está incrementado en los COX-2 (celecoxib, rofecoxib y valdecoxib) y AINE no selectivos, pero admitiendo actualmente que un AINE, el naproxeno, tendrían menos riesgo. La FDA espera los resultados del Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen or Naproxen (PRECISION), un ECA iniciado tras el 2005 para evaluar la seguridad del celecoxib, ibuprofeno y naproxeno, y que se esperaba su conclusión este año. Por otro lado, los COX-2 han mostrado que a dosis equipotentes son menos gastrolesivos que otros AINE. Parece como si existiera una relación inversa, cuanto mayor gastrolesividad menor riesgo cardiovascular y al revés. La falta de efectividad del paracetamol en el dolor producido por la artrosis frente a los AINE, que muestra este estudio que comentamos, no hace más que ahondar en el tema de encontrar AINE seguros a corto, y sobre todo a largo plazo, que eviten los riesgos de sangrado y de eventos cardiovasculares. En otro orden de cosas, y como alternativa, la vía tópica, denostada muchos años por falta de eficacia, los denominados de utilidad terapéutica baja (UTB)⁶ y desfinanciados del sistema público, al parecer tiene una eficacia en cierta manera equivalente a los AINE orales, según algún estudio. Existe, al respecto, una revisión sistemática de Sheena Derry et al. dentro de la Cochrane

Database of Systematic Reviews⁷ con estudios de corta duración (menos de 4 semanas), pero con mala evaluación del dolor. Los resultados de 34 ECA (23 AINE frente a placebo) y 7.688 individuos, mostraron como los AINE tópicos eran más efectivos que el placebo en la reducción del dolor musculoesquelético crónico. Los resultados más importantes se produjeron con el diclofenaco tópico en el tratamiento de la artrosis, con un número necesario a tratar (NNT) de 6,4 en la solución y de 11 en el gel tópico. La comparación entre la eficacia entre los AINE tópicos y las presentaciones orales (diclofenaco) en la reducción del dolor no variaron. En este sentido, existe una disparidad entre las concentraciones del AINE en los tejidos (parecidos a la vía oral, y suficientes para inhibir la ciclooxigenasa-2) y las concentraciones a nivel general (inferiores, no más del 5%) insuficientes para generar efectos secundarios. Se señala que el tipo de presentación tópica influye en la eficacia frente al dolor. Las cremas serían menos efectivas que los geles o *sprays*.

Bibliografía

1. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: An examination of sales and essential medicine lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med.* 2013;10:e1001388, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001388>. Epub 2013 Feb 12.
2. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8:e1001098, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001098>. Epub 2011 Sep 27.
3. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al., Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769–79.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS. Nota informativa: Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. 2013. [consultado 6 Jun 2016] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH.FV.16-2013-diclofenaco.pdf>
5. FDA Briefing Document. Joint meeting of the Arthritis Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, February 10-11, 2014.
6. Seguí Díaz M, Bartolozzi Castilla E, Ramos Aleixades J, Llach Fernández A, Torrent Quetglas M, Besco Villegas E, et al. Prescriptions of low therapeutic value imposed on primary care [Article in Spanish]. *Aten Primaria.* 1998;22:227–32.
7. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub2>. CD007400.