

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Antiinflamatorios no Esteroides

## Naproxeno

**Antiinflamatorios no Esteroides  
en Pacientes con Artrosis**

*University of Parma, Parma, Italia*

**BMC Medicine**  
19(13) 2015



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

## Antiinflamatorios no Esteroides en Pacientes con Artrosis

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SICC sobre la base del artículo

**Safe Prescribing of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Osteoarthritis - An Expert Consensus Addressing Benefits as Well as Gastrointestinal and Cardiovascular Risks**

de

**Scarpignato C, Lanas A, Hunt R y colaboradores**

integrantes de

University of Parma, Parma, Italia

El artículo original, fue editado por

**BMC Medicine**

19(13) 2015

**Los antiinflamatorios no esteroides son parte importante de la terapia de la artrosis, a pesar de su perfil conocido de riesgo cardiovascular y gastrointestinal, por lo que es importante individualizar el tratamiento con las alternativas terapéuticas más seguras y rentables. En pacientes con bajo riesgo gastrointestinal y alto riesgo cardiovascular, el naproxeno parece una mejor alternativa.**

### Introducción

El dolor es causa frecuente de consulta en la atención primaria de la salud y, a medida que la población envejece y la prevalencia de enfermedades crónicas –como la artrosis– aumenta, el número de individuos que consulta acerca del tratamiento del dolor es cada vez mayor. En el Reino Unido, cada año se realizan más de 17 millones de prescripciones de analgésicos y antiinflamatorios, y la venta sin receta de antiinflamatorios no esteroides (AINE) es considerable. La prescripción de analgésicos en individuos ancianos representa un desafío, puesto que se deben tener en cuenta muchas variables, como los cambios fisiológicos de la edad, la presencia de comorbilidades y los tratamientos concomitantes. En los últimos años se publicaron normas de tratamiento centradas en la seguridad para ayudar a los clínicos a tratar el dolor en forma eficaz, factor importante cuando los cuadros son crónicos, puesto que requieren tratamiento a largo plazo.

Se ha consensuado que el paracetamol es el fármaco de primera línea por su perfil adecuado de seguridad, a pesar de su menor eficacia respecto de los AINE. Sin embargo, recientemente se señaló que no parece tan seguro como se creía a nivel del tracto gastrointestinal (TGI) y el sistema cardiovascular, además de su conocida hepatotoxicidad (especialmente en dosis > 3 g diarios). También se detectó que su uso se relaciona con un riesgo relativo (RR) de complicaciones gastrointestinales de 1.3 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.1 a 1.5) e, incluso, de 3.6 (IC 95%: 2.6 a 5.1) cuando las dosis son > 2 g diarios. El RR de eventos cardiovasculares en individuos que reciben entre 6 y 14 comprimidos de paracetamol por semana es de 1.35 (IC 95%: 1.14 a 1.59), sin mayor riesgo cuando el consumo es esporádico; también existen informes de mayor riesgo de hipertensión en los pacientes que lo reciben.

En los últimos años se halló que la artrosis se relaciona con procesos inflamatorios que se inician con la aparición de mediadores solubles (como citoquinas o prostaglandinas, que podrían provenir del hueso subcondral) que generan que los condrocitos produzcan mayores niveles de metaloproteinasas. Los AINE,

inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), son fármacos eficaces, pero su uso se asocia con efectos adversos hepáticos, renales, gastrointestinales, cutáneos y en el sistema cardiovascular; los más frecuentes son los que aparecen en el TGI, desde dispepsia, pirosis retroesternal y dolor abdominal hasta úlceras pépticas, que pueden sangrar o perforar el estómago y poner en riesgo la vida del paciente. Estas complicaciones dependen de varios factores; la edad es el más importante. En casos con alto riesgo de complicaciones del TGI superior se recomiendan las medidas preventivas, como el uso de las menores dosis eficaces de AINE, la inclusión de fármacos gastroprotectores en la terapia o la utilización de compuestos que inhiben en forma selectiva la COX-2. La erradicación de *Helicobacter pylori* parece beneficiosa cuando se inician tratamientos con AINE (pero no cuando éstos comenzaron hace mucho tiempo), especialmente cuando existen antecedentes de úlcera.

La mucosa del intestino delgado, al igual que el estómago, es el objetivo de las lesiones asociadas con el uso de AINE. En los últimos años se han observado más lesiones del TGI inferior, de mayor gravedad, y menos lesiones del tracto superior. Se ha señalado que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) no son capaces de evitar el daño intestinal asociado con AINE, en tanto que algunos inhibidores selectivos de la COX-2 son más tolerables. Sin embargo, en estudios aleatorizados y controlados se detectó que estos fármacos se asocian con mayor riesgo cardiovascular, mientras que los AINE selectivos, que ejercen efectos sobre la vasculatura renal, también podrían relacionarse con mayor riesgo cardiovascular.

El envejecimiento y la artrosis se asocian con mayor riesgo cardiovascular; en el 44% de los individuos con esta enfermedad se detecta artrosis, y el 21.4% recibe aspirina en dosis bajas. Si bien existen normas sobre el uso de AINE, no se han evaluado específicamente los riesgos sobre el TGI superior e inferior asociados con el uso de inhibidores de la COX-2, selectivos o no selectivos, o la interacción de ambas familias de fármacos con la aspirina a nivel gastrointestinal o cardiovascular. El objetivo del presente estudio fue el diseño de normas al respecto.

## Materiales y métodos

Un grupo multidisciplinario de expertos consensuó conductas sobre el uso de AINE según estándares aceptados en la práctica. Se evaluaron los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares asociados con el consumo de AINE con el fin de crear normas clínicas basadas en pruebas y, así, poder establecer recomendaciones para el tratamiento del dolor relacionado con la artrosis. Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos informatizadas, de artículos originales y revisiones. Se consideró que había consenso cuando más del 75% de los participantes del proceso estaba fuertemente, moderadamente o levemente de acuerdo con cada declaración (los expertos estuvieron fuertemente de acuerdo con cada una).

## Resultados

La artrosis afecta la calidad de vida y se asocia con mayor mortalidad, por lo que debe tratarse de manera adecuada (pruebas grado B). El dolor afecta en forma considerable la calidad de vida, puesto que cuando los pacientes tienen dolor en forma crónica, éste interfiere con el funcionamiento físico y social, la salud emocional y mental, la energía, la vitalidad y la salud en general. Se observó, además, que el dolor se asocia en forma indirecta con una disminución en la supervivencia acumulada, por causas cardiovasculares y respiratorias. Los individuos con artrosis tienen diversos síntomas que afectan en grados variables las funciones normales de la vida diaria, como el sueño, la marcha, subir escaleras, abrir envases, preparar la comida o el cuidado personal. Se considera que el impacto negativo sobre la calidad de vida de las enfermedades musculoesqueléticas crónicas como la artrosis es mayor que el de otros trastornos crónicos. La función física reducida, especialmente la discapacidad motriz, es un factor de riesgo importante de mortalidad en pacientes con artrosis. En sujetos con espondilitis anquilosante seguidos durante 33 años se observó una tasa mayor de mortalidad asociada con mayor discapacidad y ausencia de terapia con AINE. El tratamiento de la artrosis mejora el rendimiento físico, la función corporal, el dolor y la rigidez, además de la calidad del sueño.

Muchos individuos con artrosis que requieren AINE no reciben un tratamiento adecuado a su perfil de riesgo gastrointestinal (pruebas grado A), como estrategias de protección gástrica. Se consideran factores de riesgo el antecedente de úlceras, la edad > 60 o 65 años, el uso de otros fármacos (especialmente, aspirina en dosis bajas o anticoagulantes) y la presencia de infección por *H. pylori*. Las tasas de indicación de protección gástrica son bajas, si bien han aumentado con el tiempo; en Holanda, éstas progresaron de 6.9% en 1996 a 39.4% en 2006 en pacientes de alto riesgo que reciben AINE. En los EE.UU. se indican protectores gástricos en el 27.2% de los individuos con alto riesgo gastrointestinal que reciben AINE: en el 39.7% de los casos se observa adhesión a las guías de práctica clínica, pero este porcentaje es menor cuando los AINE se indican durante  $\geq 90$  días. Se estima que hasta el 74% de los pacientes con antecedentes gastrointestinales y cardiovasculares no reciben tratamiento adecuado y en aquellos con alto riesgo gastrointestinal, este porcentaje desciende a 49%. Por otro lado, muchos sujetos con bajo riesgo gastrointestinal y cardiovascular reciben terapia concomitante con IBP y AINE o inhibidores selectivos de la COX-2. La adhesión terapéutica también representa un problema, puesto que se estima que hasta un tercio de los pacientes no toma los protectores gástricos indicados y la ausencia de seguimiento de esta población se asocia con mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales. Los *odds*

*ratio* (OR) de complicaciones y sangrado en el TGI superior son de 2.39 (IC 95%: 1.66 a 3.44) y 1.89 (IC 95%: 1.09 a 3.28), respectivamente, en pacientes tratados con AINE, con menor adhesión terapéutica (< 20% del tiempo en tratamiento con protectores gástricos), en comparación con aquellos que reciben los fármacos > 80% del tiempo.

La eficacia de los AINE no selectivos y los inhibidores selectivos de la COX-2 para tratar el dolor en pacientes con artrosis o artritis reumatoidea es similar (pruebas grado A). Los factores principales relacionados con la selección del antiinflamatorio utilizado en individuos con artrosis suelen ser los factores de riesgo gastrointestinal y cardiovascular, además de la tolerabilidad, la adhesión terapéutica y los costos. Existen pruebas de que la eficacia de distintas dosis de celecoxib para tratar la artritis reumatoidea es similar a la del naproxeno en dosis de 1 g diario, y superior a la del placebo. En dosis de 200 mg o 400 mg diarios, el celecoxib, además, es tan eficaz como el diclofenac para el tratamiento de esta enfermedad a largo plazo o la artrosis, y parece tan útil como el naproxeno para la artrosis de rodilla. La eficacia del etoricoxib para el tratamiento de la artritis reumatoidea y la artrosis es similar a la del diclofenac, en tanto que la del rofecoxib es similar a la del naproxeno y la del lumiracoxib, similar a la del diclofenac.

El uso de AINE se asocia con mayor riesgo de efectos adversos en el TGI, generalmente en el TGI superior, que se relacionan con mayor mortalidad (pruebas grado A). Luego del consumo de AINE durante al menos 4 días, el OR de complicaciones graves (perforaciones, úlceras clínicamente graves y hemorragia) del TGI superior fue de 5.36 (IC 95%: 1.79 a 16.1) en un metanálisis de 16 estudios clínicos aleatorizados y controlados, y 3.0 (IC 95%: 2.5 a 3.7) en 23 estudios de casos y controles, mientras que el RR fue de 2.7 (IC 95%: 2.1 a 3.5) en 9 ensayos de cohorte. El tratamiento con aspirina en dosis bajas ( $\leq 325$  mg diarios) se asoció con un RR de 2.1 de hemorragia intensa del TGI superior (IC 95%: 1.6 a 2.7) en un metanálisis y de 2.6 (IC 95%: 2.2 a 2.9) en un estudio de cohorte danés de gran tamaño, mientras que en otra investigación el OR fue de 1.55 (IC 95%: 1.27 a 1.90), en tanto que los IBP se relacionaron con menor riesgo de esta complicación (OR 0.34; IC 95%: 0.21 a 0.57). En un trabajo se observó que luego de 3 a 5 días de administración de 800 mg de ibuprofeno, el 87% de los voluntarios sanos tenía hemorragias leves del TGI. El empleo de diclofenac y omeprazol de manera concomitante se asoció con mayor riesgo de hemorragia del TGI en comparación con el uso de celecoxib. En una investigación se atribuyó, al uso de AINE o aspirina en dosis bajas, una tasa de mortalidad de 21.0 y 24.8 casos por millón de personas, respectivamente, con distribución similar en la proporción de eventos del TGI superior e inferior. Se estima que la tasa de mortalidad asociada con las hemorragias por úlcera péptica relacionada con el consumo de AINE es de 3.8% a 11%.

Los efectos adversos en el TGI inferior inducidos por AINE no pueden evitarse con la administración de IBP (pruebas grado B). Si bien es claro que estos fármacos reducen el riesgo de aparición de úlceras pépticas y complicaciones por éstas en los pacientes que reciben AINE, aspirina, o ambos, se estima que su efecto beneficioso no se mantiene luego del duodeno (hasta el 40% de las complicaciones puede aparecer en el intestino delgado o el grueso). Hasta el 75% de los pacientes que reciben AINE tienen daño en la mucosa intestinal y el fracaso de los IBP para proteger esta área se debe a que la enteropatía relacionada con el consumo de AINE no depende del pH, sino de la presencia de bacterias y ácidos biliares. Incluso, los IBP podrían

Tabla 1.

Declaración	Guías EULAR (2005)	Guías conjuntas ACCF/ACG/ AHA y AHA (2007 a 2008)	Guías OARSI (2008)	Guías ACR (2008)	Grupo Intl (2008)	Canadian consensus (2009)	Guías ACG (2009)
El riesgo de eventos cardiovasculares asociados con el uso de celecoxib es similar al del tratamiento con la mayoría de los AINE no selectivos.	Sin declaración.	El riesgo cardiovascular asociado con los inhibidores de la ciclooxigenasa es alto; se recomienda utilizar naproxeno en pacientes con mayor riesgo cardiovascular.	Tanto los AINE no selectivos como los inhibidores selectivos de la COX-2 deben ser utilizados con precaución en individuos con mayor riesgo cardiovascular.	Los AINE selectivos parecen estar asociados con mayor riesgo cardiovascular en comparación con los AINE no selectivos, debido a diversos mecanismos. Existen pruebas de que la administración de celecoxib, en las dosis recomendadas, no se asocia con mayor riesgo cardiovascular, pero sí podría estar relacionado con mayor riesgo con el empleo de dosis mayores.	No se recomienda el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa, si se sugiere el empleo de naproxeno.	Los inhibidores de la COX-2 y los AINE no selectivos, distintos del naproxeno, se asocian con mayor riesgo de enfermedad coronaria. El riesgo coronario asociado con la administración de naproxeno es menor que el de los inhibidores de la COX-2 y otros AINE no selectivos.	Para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares cuando se utiliza celecoxib se recomienda administrar las menores dosis eficaces. Los pacientes con riesgo gastrointestinal moderado y riesgo cardiovascular alto deben ser tratados con naproxeno y misoprostol o un IBP. Los pacientes con alto riesgo gastrointestinal y cardiovascular deben evitar los AINE no selectivos o los inhibidores de la ciclooxigenasa y recibir tratamientos alternativos.

ACCF, American College of Cardiology Foundation; ACG, American College of Gastroenterology; ACR, American College of Rheumatology; AHA, American Heart Association; AINE, antiinflamatorios no esteroides; COX-2: ciclooxigenasa-2; EULAR, European League Against Rheumatism; IBP, inhibidores de la bomba de protones; Intl, First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents; OARSI, Osteoarthritis Research Society International.

empeorar el daño intestinal inducido por AINE debido a que parecen causar disbiosis. Los inhibidores de la COX-2 también dañan el intestino delgado, pero la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos suelen ser menores (RR de eventos clínicos del TGI inferior: 0.5, en comparación con los AINE), especialmente cuando se utiliza rofecoxib o celecoxib.

El celecoxib se asocia con menos efectos adversos en el TGI en comparación con los AINE no selectivos (pruebas grado A). El RR de úlceras gastroduodenales fue de 0.26 (IC 95%: 0.23 a 0.30) y el de complicaciones clínicamente graves por úlceras, cuando se utilizan inhibidores selectivos de la COX-2 en comparación con AINE no selectivos, de 0.39 (IC 95%: 0.31 a 0.50). El celecoxib es superior a la combinación de AINE no selectivos e IBP para evitar el daño de la mucosa del intestino delgado, tanto en voluntarios sanos como en individuos con artrosis o artritis reumatoidea con mayor riesgo gastrointestinal.

La combinación de celecoxib y aspirina en dosis bajas se asocia con menor riesgo de efectos adversos en el TGI superior en comparación con el uso concomitante de aspirina y AINE no selectivos (pruebas grado B). La aspirina en dosis bajas ejerce un

efecto antitrombótico beneficioso, pero se asocia con mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal, especialmente cuando se combina con clopidogrel, anticoagulantes o AINE no selectivos. La combinación de celecoxib y aspirina parece ser mejor que la de AINE no selectivos y aspirina (*hazard ratio*: 0.62; IC 95%: 0.48 a 0.80) en cuanto al riesgo de internación por eventos gastrointestinales; el riesgo de eventos del TGI superior también parece menor, pero se debate al respecto.

El riesgo de eventos cardiovasculares asociados con el uso de celecoxib es similar al del empleo de la mayoría de los AINE no selectivos (pruebas grado A). El rofecoxib se asoció con mayor incidencia de eventos cardiovasculares que el naproxeno en individuos con artritis reumatoidea que no reciben aspirina, y que el placebo en pacientes con adenomas colorrectales. En sujetos con cáncer colorrectal, el uso de celecoxib también se relacionó con mayor riesgo cardiovascular en comparación con placebo. Los datos en conjunto provenientes de ensayos clínicos, metanálisis y estudios de cohorte indican un riesgo cardiovascular aumentado tanto con el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 como con los AINE no selectivos, pero el naproxeno parece ser el fármaco menos dañino del segundo grupo.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no interfieren con el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina en dosis bajas (pruebas grado A). El abandono del tratamiento con aspirina se asocia con 3 veces más riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (incluso 90 veces en individuos con *stents* coronarios). A excepción del diclofenac y el meloxicam, casi todos los AINE no selectivos interfieren con el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina, puesto que inhiben a la COX-1 y se asociaron con RR de infarto agudo de miocardio recurrente de 2.86 (IC 95%: 1.25 a 6.56), además de mayor riesgo de recurrencia de accidente cerebrovascular en pacientes con antecedentes. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no afectan la agregación plaquetaria o el tiempo de sangrado, ni interfieren con el efecto de la aspirina en personas sanas o pacientes con enfermedad coronaria, por esto son los fármacos de elección en esta población o en quienes requieren prevención cerebrovascular cuando necesitan recibir terapia antiinflamatoria, siempre que no se puedan seguir terapias alternativas.

### Conclusiones

Los AINE son parte importante de la terapia de la artrosis a pesar de su perfil conocido de riesgo cardiovascular y gastrointestinal. Es importante individualizar el tratamiento luego de

una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo de cada paciente, con el fin de seguir las alternativas terapéuticas más seguras y rentables para el tratamiento de esta enfermedad. En pacientes con bajo riesgo gastrointestinal y cardiovascular puede emplearse cualquier AINE no selectivo, en tanto que en pacientes con alto riesgo cardiovascular y bajo riesgo gastrointestinal, el uso de naproxeno parece una mejor alternativa, debido a su perfil de seguridad cardiovascular en comparación con otros AINE o los inhibidores selectivos de la COX-2.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> <b>(Quick Response Code, QR)</b>
	Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147347">www.siicsalud.com/dato/resiic.php/147347</a>