

## RECOMENDACIÓN T.1

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Tratamiento Médico en Personas de 55 años y más con Artrosis de Cadera y/o Rodilla, Leve o Moderada - 2018

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico de artrosis de cadera y/o rodilla, leve o moderada ¿Se debe usar paracetamol 1000 a 4000 mg como primera línea en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico de artrosis de cadera y/o rodilla leve o moderada.

**Intervención:** Paracetamol 1000 a 4000 mg como primera línea.

**Comparación:** No realizar.

**Desenlace (outcome):** Dolor, funcionalidad.

#### B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Osteoarthritis”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

**C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA**

**Resumen de la evidencia identificada**

Se identificaron 11 revisiones sistemáticas que incluyen 12 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Paracetamol versus placebo para artrosis](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	11 [1-11]
Estudios primarios	12 [12-23] ensayos aleatorizados

**Estimador del efecto**

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática [6] que incluye todos los ensayos aleatorizados relevantes [12, 14-23] excepto un ensayo que fue identificado y excluido explícitamente por no entregar datos suficientes para el metanálisis [13], por lo que se decidió reutilizar sus metanálisis para construir la tabla resumen de resultados. En los estudios incluidos, la dosis de paracetamol utilizada varió entre 3.000 a 4.000 mg al día; sin embargo, la dosis utilizada no cambia la estimación del efecto por análisis de subgrupos.

**Metanálisis**

**Dolor**

**Osteoarthritis (pain/immediate term)**

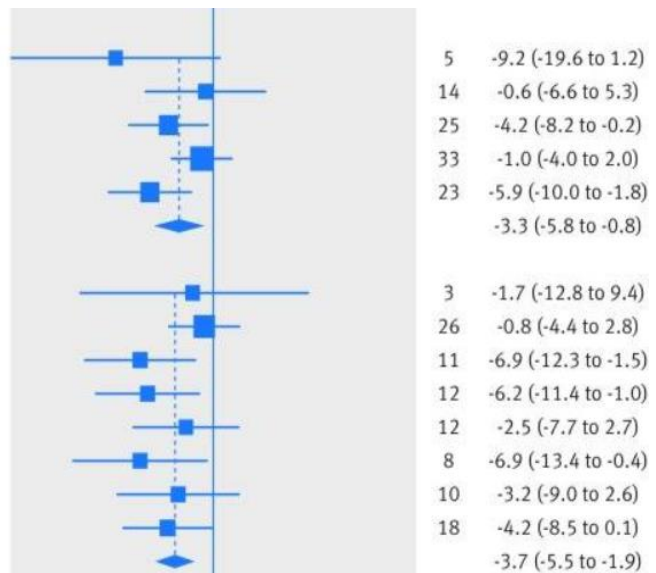
Zoppi 1995	-20.0 (21.5)	28	-10.8 (18.0)	28
Case 2003	-0.9 (11.7)	27	-0.3 (10.5)	26
Golden 2004	-22.2 (18.1)	145	-18.0 (16.5)	149
Miceli-Richard 2004	-16.0 (21.0)	385	-15.0 (21.0)	356
Prior 2014	-26.4 (24.2)	267	-20.5 (24.5)	275

Pooled effect: I<sup>2</sup>=33%

**Osteoarthritis (pain/short term)**

Case 2003	-4.8 (16.6)	22	-3.1 (19.7)	19
Miceli-Richard 2004	-	298	-	262
Pincus 2004a	-17.4 (26.0)	171	-10.5 (25.2)	172
Pincus 2004b	-13.8 (23.7)	185	-7.6 (26.9)	182
Herrero-Beaumont 2007	-	108	-	104
Altman 2007a	-26.5 (25.5)	160	-19.6 (22.5)	83
Altman 2007b	-22.8 (21.6)	158	-19.6 (22.5)	82
Prior 2014	-30.0 (20.9)	177	-25.8 (20.3)	172

Pooled Effect: I<sup>2</sup>=0%



<sup>1</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

## Funcionalidad

### Osteoarthritis (disability/immediate term)

Case 2003	0.5 (7.2)	27	-2.1 (7.6)	26
Miceli-Richard 2004	-8.0 (12.0)	385	-7.0 (12.0)	356
Prior 2014	-23.1 (21.7)	267	-16.1 (19.9)	275

Pooled effect:  $I^2=84\%$

### Osteoarthritis (disability/short term)

Case 2003	-2.5 (12.1)	22	-5.0 (13.1)	19
Miceli-Richard 2004	-12.0 (17.0)	298	-12.0 (16.0)	262
Pincus 2004a	-8.4 (19.9)	171	-4.8 (21.8)	172
Pincus 2004b	-8.4 (17.7)	185	-4.6 (20.2)	182
Herrero-Beaumont 2007	-	108	-	104
Altman 2007a	-24.9 (24.6)	160	-17.8 (22.3)	82
Altman 2007b	-18.8 (21.9)	158	-17.8 (22.3)	82
Prior 2014	-26.6 (20.0)	177	-21.3 (19.5)	172

Pooled effect:  $I^2=33\%$

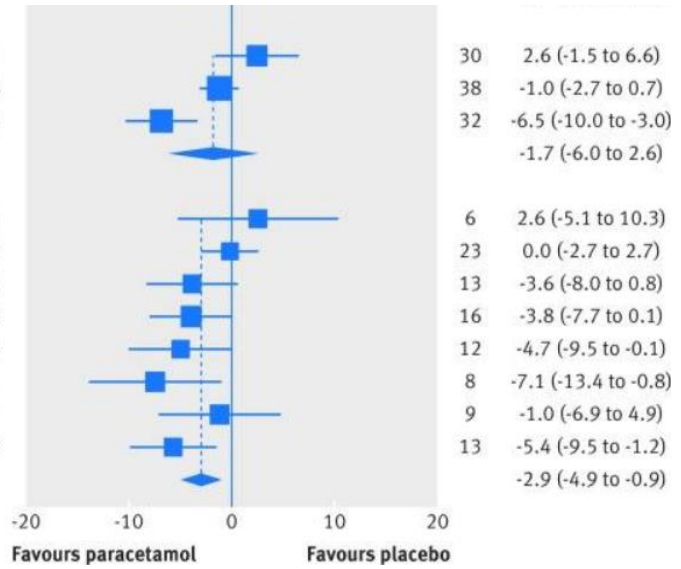


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

PARACETAMOL PARA ARTROSIS.						
Pacientes	Personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico de artrosis de cadera y/o rodilla, leve o moderada.					
Intervención	Paracetamol.					
Comparación	No usar paracetamol.					
Desenlaces***	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ Estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Paracetamol	CON Paracetamol	Diferencia (IC 95%)		
Dolor Inmediato WOMAC Rango de 0-100 ** ***	-- 1686 pacientes / 5 ensayos [15, 16, 18, 22, 23]	20 puntos	17 puntos	DM: -3,3 (-5,8 a -1,9)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Paracetamol tiene efecto mínimo o nulo en dolor en artrosis a corto plazo.
Dolor A corto plazo WOMAC Rango de 0-100 ** ***	-- 2143 pacientes / 7 ensayos [12, 15, 17, 18, 20, 21, 22]	20 puntos	16 puntos	DM: -3,7 (-5,5 a -1,9)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Paracetamol tiene efecto mínimo o nulo en dolor en artrosis a mediano plazo.
Funcionalidad Inmediato WOMAC Rango de 0-100 ** ***	-- 1336 pacientes / 3 ensayos [15, 18, 22]	10 puntos	8 puntos	DM: -1,7 (-6,0 a 2,6)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Paracetamol probablemente tiene efecto mínimo o nulo en la funcionalidad inmediata en artrosis.
Funcionalidad A corto plazo WOMAC 0-100 ** ***	-- 2354 pacientes / 7 ensayos [12, 15, 17, 18, 20, 21, 22]	10 puntos	7 puntos	DM: -2,9 (-4,9 a -0,9)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Paracetamol tiene efecto mínimo o nulo en funcionalidad en artrosis a corto plazo.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

DM: Diferencia de media.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

\* El **promedio SIN paracetamol** está basado en el riesgo del promedio de los grupos controles de los estudios. El **promedio CON paracetamol** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir de la diferencia de media (y su intervalo de confianza).

\*\*Escala WOMAC de dolor va de 0-100 reflejando más puntaje más dolor. Escala WOMAC de funcionalidad va de 0-100 siendo más puntaje menor funcionalidad. Si bien, la escala de WOMAC tiene 20 puntos para dolor, la revisión sistemática transforma a una escala de 0-100 para unificar resultados y poder metanalizarlos.

\*\*\*Inmediato plazo fue definido como menor a 2 semanas y corto plazo mayor a 2 semanas pero menor o igual a 3 meses.

<sup>1</sup>Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que diferentes ensayos presentaban conclusiones diferentes (12 84%).

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

## Referencias

1. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015;162(1):46-54.
2. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *European journal of pain (London, England)*. 2007;11(2):125-38.
3. Jevsevar DS, Shores PB, Mullen K, Schulte DM, Brown GA, Cummins DS. Mixed Treatment Comparisons for Nonsurgical Treatment of Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2018;26(9):325-336.
4. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, Kwon HH, Im SG, Kim D, Cho SK, Kim D, Sung YK. Comparative Effectiveness of Oral Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. *Modern rheumatology*. 2018;:1-19.
5. Lee C, Straus WL, Balshaw R, Barlas S, Vogel S, Schnitzer TJ. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2004;51(5):746-54.
6. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, McLachlan AJ, Ferreira ML. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2015;350:h1225.
7. Stewart M, Cibere J, Sayre EC, Kopec JA. Efficacy of commonly prescribed analgesics in the management of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international*. 2018;38(11):1985-1997.
8. Towheed TE, Hochberg MC. A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in osteoarthritis of the knee, with an emphasis on trial methodology. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1997;26(5):755-70.
9. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006;(1):CD004257.
10. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(8):901-7.
11. Zhu X, Wu D, Sang L, Wang Y, Shen Y, Zhuang X, Chu M, Jiang L. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36(4):595-602.
12. Altman RD, Zinsenheim JR, Temple AR, Schweinle JE. Three-month efficacy and safety of acetaminophen extended-release for osteoarthritis pain of the hip or knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2007;15(4):454-61.
13. Altman RD. Ibuprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: A six-day double-blind study. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42(S9):S403.
14. Amadio Jr P, Cummings DM. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. 1983;34(1 I):59-66.

15. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Archives of internal medicine*. 2003;163(2):169-78.
16. Golden HE, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *American journal of therapeutics*. 2004;11(2):85-94.
17. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martín-Mola E, Paulino J, Marengo JL, Porto A, Laffon A, Araújo D, Figueroa M, Branco J. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(2):555-67.
18. Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(8):923-30.
19. Nadler SF, Steiner DJ, Erasala GN, Hengehold DA, Hinkle RT, Beth Goodale M, Abeln SB, Weingand KW. Continuous low-level heat wrap therapy provides more efficacy than Ibuprofen and acetaminophen for acute low back pain. *Spine*. 2002;27(10):1012-7.
20. PACES-a. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, Wolfe F, Gibofsky A, Simon L, Zlotnick S, Fort JG. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(8):931-9.
21. PACES-b. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, Wolfe F, Gibofsky A, Simon L, Zlotnick S, Fort JG. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(8):931-9.
22. Prior MJ, Harrison DD, Frustaci ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 12 week trial of acetaminophen extended release for the treatment of signs and symptoms of osteoarthritis. *Current medical research and opinion*. 2014;30(11):2377-87.
23. Zoppi M, Peretti G, Boccard E. Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of an effervescent formulation of 500 mg paracetamol in arthritis of the knee or the hip. *European Journal of Pain*. 1995;16:42-48.