

## RECOMENDACIÓN T.7

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica de 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 a moderada ¿Se debe usar AINES (Antiinflamatorios No Esteroideos) no coxibs como primera línea en comparación a usar paracetamol?

#### 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:** AINES (Antiinflamatorios No Esteroideos) no coxibs como primera línea

**Comparación:** Paracetamol

**Desenlace (outcome):** Dolor, funcionalidad, efectos adversos severos

#### 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 12 revisiones sistemáticas que incluyen 18 estudios primarios, todos correspondientes a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Paracetamol comparado con AINEs para artrosis](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	12 [1-12]
Estudios primarios	18 ensayos aleatorizados[13-30]

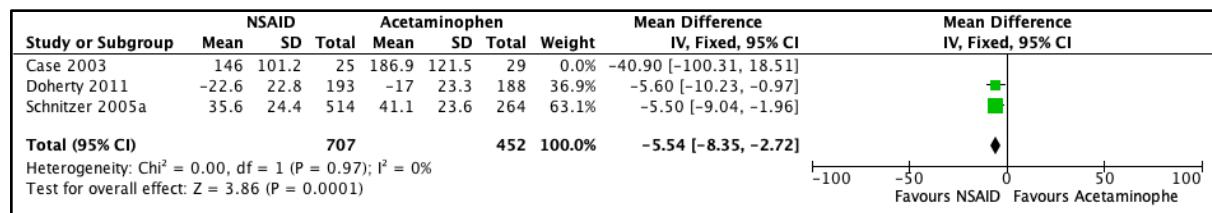
### Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática [8] que incluye la mayor proporción de ensayos aleatorizados relevantes. De los ensayos presentes en la matriz no incluidos en esta revisión, 3 fueron considerados no relevantes, por corresponder a ensayo antiguos evaluando contra AINEs no utilizados en la práctica habitual (glafenina [22], Lequesne [24], acemetacina [14]) y uno por evaluar un diseño aleatorizado atípico (n de 1 [21]).

Tres ensayos no incluidos en la revisión seleccionada, publicados con posterioridad a esta, fueron considerados relevantes, por lo que se decidió incorporarlos al metanálisis. Sin embargo, dos de ellos consisten en estudios pequeños, con mediciones a cortos plazo, que no midieron las escalas de dolor y funcionalidad utilizadas en este informe, y no reportó efectos adversos [18,23]. Por otra parte, un estudio inicialmente incluido en la revisión seleccionada no reportó el desenlace dolor en la misma escala que los otros estudios, por lo que, con el fin de mantener el estimador del efecto en la unidad deseada (subescalas WOMAC), no fue incorporado al metanálisis.

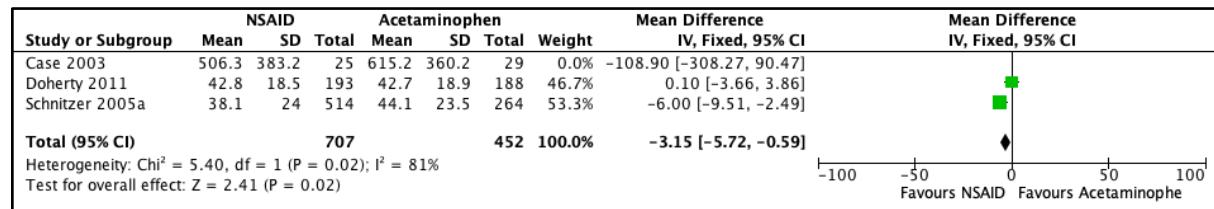
### Metanálisis

#### Dolor



<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



## Efectos adversos

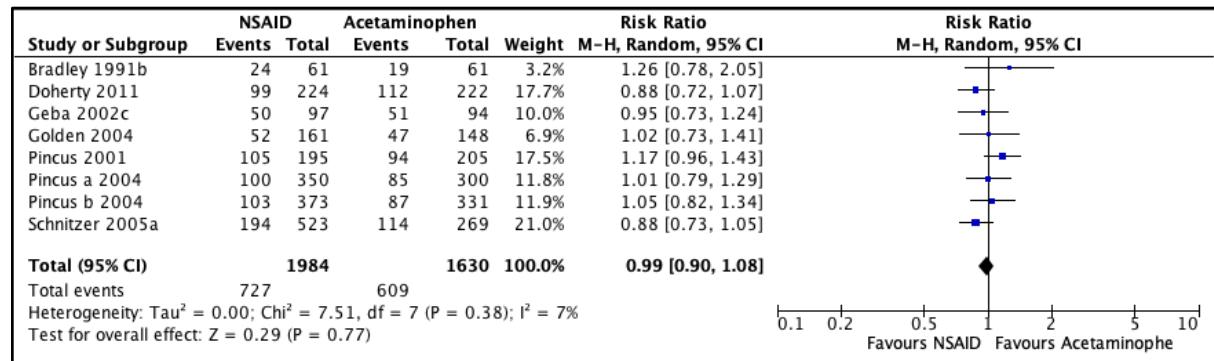


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

AINES VERSUS PARACETAMOL PARA ARTROSIS						
Pacientes	Personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico de artrosis de cadera y/o rodilla leve.					
Intervención	AINES (Antiinflamatorios No Esteroideos) no coxibs como primera línea.					
Comparación	Paracetamol.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Paracetamol	CON AINEs	Diferencia (IC 95%)		
<b>Dolor</b> Evalulado con WOMAC (0-100)**	-- 3 ensayos/ 1159 pacientes [16, 27]	41,10 puntos	37,46 puntos	DM: 3,64 puntos menor (6,17 a 1,11 menor)	⊕⊕⊕⊕ <sup>3</sup> Alta	AINEs comparado con paracetamol tiene poca o nula diferencia en dolor.
<b>Funcionalidad</b> Evalulado con WOMAC (0-100)**	-- 3 ensayos/ 1159 pacientes [16, 27]	44,1 puntos	40,95 puntos	DM: 3,15 puntos menor (5,72 a 0,59 menor)	⊕⊕⊕○ <sup>1,3</sup> Moderada	AINEs comparado con paracetamol probablemente tiene poca o nula diferencia en funcionalidad.
<b>Efectos adversos***</b>	RR 0,99 (0,9 a 1,08) -- 8 ensayos/ 3614 pacientes [13, 16, 25, 26, 27, 28, 29, 30]	374 por 1000	370 por 1000	Diferencia: 4 menos (37 menos a 30 más)	⊕⊕⊕○ <sup>2,3</sup> Moderada	AINEs comparado con paracetamol probablemente tiene poca diferencia en efectos adversos.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de media.

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

\* El riesgo CON AINEs está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo CON PARACETAMOL (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (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.

\*\*\* Principalmente gastrointestinales.

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia ( $I^2=81\%$ ).<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.<sup>3</sup> Si bien la revisión seleccionada incluyó algunos estudios que utilizaron como comparador COX-2 (Geba 2002 y Schnitzer 2005), no se disminuyó la certeza por este factor, ya que los resultados del metanálisis no varían sustantivamente.

Fecha de elaboración de la tabla: Noviembre, 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. 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.
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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Wegman A, van der Windt D, van Tulder M, Stalman W, de Vries T. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):344-54.
8. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006;(1):CD004257.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowith J, Wolfe F, Jordan JM, Luta G, Callahan LF, Wang X, Schwartz T, Abramson SB, Caldwell JR, Harrell RA, Kremer JM, Lautzenheiser RL, Markenson JA, Schnitzer TJ, Weaver A, Cummins P, Wilson A, Morant S, Fort J. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(7):1587-98.
14. Erturk H, Celker R, Aydin M, Ugur O. Comparison of efficacy and tolerability of acemetacin and acetaminophen in the treatment of knee osteoarthritis. *Romatoloji ve tibbi rehabilitasyon dergisi (Journal of rheumatology and medical rehabilitation)*. 1998;9:157-61.
15. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(9):1028-34.

16. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, Gibb I, Hill N, Aspley S, Reader S. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(9):1534-41.
17. 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.
18. Verkleij SP, Luijsterburg PA, Willemsen SP, Koes BW, Bohnen AM, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of diclofenac versus paracetamol in knee osteoarthritis: a randomised controlled trial in primary care. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2015;65(637):e530-7.
19. Altman RD. Ibuprofen, acetaminophen and placebo in osteoarthritis of the knee: A six-day double-blind study. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42(S9):S403.
20. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO, Field EH, Skosey JL, Alarcón GS, Willkens RF. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis and rheumatism*. 1993;36(9):1196-206.
21. March L, Irwig L, Schwarz J, Simpson J, Chock C, Brooks P. n of 1 trials comparing a non-steroidal anti-inflammatory drug with paracetamol in osteoarthritis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 1994;309(6961):1041-5; discussion 1045-6.
22. Amor B, Benarrosh C. A method for comparing analgesics: glafenine and paracetamol. Multicenter cross-over approach. *Clinical rheumatology*. 1988;7(4):492-7.
23. Batlle-Gualda E, Román Ivorra J, Martín-Mola E, Carbonell Abelló J, Linares Ferrando LF, Tornero Molina J, Raber Béjar A, Fortea Busquets J. Aceclofenac vs paracetamol in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee: a double-blind 6-week randomized controlled trial. *Osteoarthritis and cartilage*. 2007;15(8):900-8.
24. Lequesne M, Fannius J, Reginster JY, Verdickt W, du Laurier MV. Floctafenin versus acetaminophen for pain control in patients with osteoarthritis in the lower limbs. Franco-Belgian Task Force. *Revue du rhumatisme (English ed.)*. 1997;64(5):327-33.
25. 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.
26. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *The New England journal of medicine*. 1991;325(2):87-91.
27. Schnitzer TJ, Weaver AL, Polis AB, Petruschke RA, Geba GP. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(6):1093-105.
28. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(1):64-71.
29. 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.
30. 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.