

GUÍA PRÁCTICA PARA EL **TRATAMIENTO** EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LA **ARTROSIS EN PACIENTES CON COMORBILIDAD**

Autores:

Dr. Sergio Giménez Basallote
Dr. José Caballero Vega
Dr. Juan Antonio Martín Jiménez
Dr. Julio Sánchez Fierro
Dr. Antonio García García

SEMG Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

SEMERGEN Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria AP

ÍNDICE

PRESENTACIÓN 4

1. INTRODUCCIÓN A LA ARTROSIS 6
1.1. Definiciones, etiopatogenia y factores de riesgo 6
a) Definiciones 6
b) Etiopatogenia 6
c) Factores de riesgo 7

1.2. Impacto asistencial de la artrosis, prevalencia y repercusión sobre la calidad de vida 9
a) Impacto asistencial 9
b) Prevalencia 9

1.3. Diagnóstico de la artrosis, pruebas complementarias y clasificación 10
a) Diagnóstico 10
b) Pruebas complementarias 10
c) Clasificación de la artrosis 11

2. TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS 12
2.1. Medidas no farmacológicas 12
a) Educación sanitaria 12
b) Pérdida de peso 12
c) Descarga articular 12
d) Ejercicio físico 13
e) Medidas físicas 14

2.2. Tratamientos farmacológicos 15
a) Paracetamol 16
b) Opioides 16
c) AINE (antiinflamatorios no esteroides) 17
d) Fármacos tópicos 19
e) Fármacos condroprotectores 20

2.3. Recomendaciones de las diferentes guías en relación al tratamiento farmacológico de la artrosis 23
2.3.1. Recomendaciones del American College of Rheumatology (ACR) 23
2.3.2. Recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) 23
2.3.3. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) 24
2.3.4. Recomendaciones de la Sociedad Internacional de Investigación en artrosis (OARSI) 24

3. ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTROSIS EN PACIENTES CON COMORBILIDAD 25
3.1. Patologías cardiovasculares 25
a) Paracetamol 26
b) Antiinflamatorios 27
c) Inhibidores de la bomba de protones (IBP) 29
d) Opioides 30
e) SYSADOAS 31

3.2. Patologías digestivas 33

3.3 Patologías hepáticas 36

3.4. Artrosis y riesgo renal 39
a) AINE 39
b) Paracetamol 40
c) Opioides 41
d) SYSADOA y DMOAD 41

3.5. Artrosis y otras situaciones clínicas 41
a) Pacientes mayores 41
b) Embarazo 42
c) Otras situaciones de riesgo 43

4. ANEXOS 44

5. BIBLIOGRAFÍA 54

PRESENTACIÓN

Las enfermedades crónicas, por su creciente prevalencia, por la alta frecuentación asistencial de los pacientes que las padecen, y por la larga duración de los tratamientos, constituyen uno de los referentes básicos a tener en cuenta en las políticas sanitarias del Siglo XXI. Así lo reconoce expresamente la OMS, que suele englobarlas bajo la denominación genérica de enfermedades no transmisibles (ENT).

La cronicidad es un fenómeno generalmente vinculado al envejecimiento, pero también hay que relacionarla con los avances de la medicina y con la eficacia de los medicamentos innovadores ya que, gracias a ellos, varias de estas enfermedades, han pasado a ser crónicas.

En todo caso, y especialmente cuando se trata de personas mayores, es frecuente que varias patologías afecten simultáneamente al mismo paciente, entre ellas la artrosis.

En estos supuestos de comorbilidad la gestión asistencial es más compleja y requiere estar muy atentos a la compatibilidad de los tratamientos y al riesgo de interacciones medicamentosas.

Por eso, contar con unas guías orientadoras tiene especial relevancia, sobre todo para los médicos de Atención Primaria que, por su cercanía y visión integral del paciente, son quienes han de tener un papel protagonista en el abordaje, el tratamiento y el cuidado de las enfermedades crónicas.

Como se ha dicho antes, entre las patologías crónicas con frecuente comorbilidad destaca la artrosis. Se trata de una enfermedad especialmente relevante. Algunos datos de España así lo confirman:

- 4.200.000 pacientes padecen artrosis de rodilla y 2.500.000 de manos.
- La artrosis alcanza el 23% de nuestra población.
- Al tratamiento de la artrosis se destinan 5.000 millones de euros/año, a pesar de lo cual el 70% de los pacientes artrósicos no está satisfecho con el control de su enfermedad y un 50% de ellos no tiene bien controlado el dolor.

A ello hay que añadir que, desde el punto de vista socioeconómico, el hecho de que la artrosis sea la primera causa de incapacidad laboral, que el incremento de esperanza de vida contribuirá a que la prevalencia de la artrosis vaya en aumento en los próximos años y que la comorbilidad con otras patologías sea cada vez más frecuente, propiciará la polimedicación. Es pues, necesario estar atentos a las posibles interacciones medicamentosas, y las reacciones adversas que concitan

Por su cercanía y por su visión integral del paciente, el Médico de Atención Primaria habrá de ejercer un control especial ante estos riesgos a fin de lograr los mejores resultados en salud.

En función de todo ello, es altamente conveniente contar con una Guía Práctica que oriente y ayude a los clínicos a la hora de prescribir el tratamiento más adecuado, en particular el farmacológico.

A estos efectos, las Sociedades SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria) y SEMG (Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia) han venido colaborando en la elaboración del presente documento de consenso a fin de ponerlo a disposición de los Médicos de AP.

Con el respaldo de ambas Sociedades Científicas se constituyó un Grupo de Trabajo cuya coordinación ha corrido a cargo del Área de Derecho Farmacéutico de De Lorenzo Abogados.

Dicho Grupo estuvo integrado por los Dres. Sergio Giménez (SEMERGEN), Juan Antonio Martín Jiménez y José Caballero Vega (ambos por SEMG), quienes contaron con la colaboración del Profesor Antonio García García (Catedrático de Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Madrid).

El documento que recoge determinados aspectos de la patología artrósica (características básicas, etiopatogenia, factores de riesgo, prevalencia, impacto asistencial, diagnóstico y pruebas complementarias, repercusión en la calidad de vida del paciente), describe y valora una serie de medidas farmacológicas y no farmacológicas para su adecuado abordaje.

Entre las medidas no farmacológicas, pone el acento en las orientadas a:

- Prevenir la artrosis (hábitos de vida saludables y condiciones para una correcta actividad laboral y deportiva).
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes, en especial los mayores y muy mayores.
- Mejorar la funcionalidad.
- Reducir el dolor.

En cuanto a las medidas farmacológicas, el documento contiene un detallado análisis de los riesgos, las evidencias y las principales recomendaciones respecto del tratamiento de la artrosis con diferentes clases de medicamentos (paracetamol, AINE, opiodes, tópicos y SYSADOA).

También se enumeran y ofrecen alternativas farmacológicas para los casos de pacientes artrósicos en situaciones de comorbilidad con patologías cardiovasculares, digestivas, renales, hepáticas y otras de menor prevalencia, poniendo especial atención en los riesgos de potenciales interacciones medicamentosas.

En suma, SEMERGEN y SEMG han elaborado este documento de consenso, concibiéndolo como GUIA PRÁCTICA que facilite a los médicos de Atención Primaria un conjunto de orientaciones útiles para conseguir que los pacientes artrósicos con comorbilidad puedan acceder a una atención integral, coordinada, eficaz y eficiente.

Octubre de 2016

1. INTRODUCCIÓN A LA ARTROSIS

1.1. Definiciones, etiopatogenia y factores de riesgo

a) Definiciones

La artrosis suele definirse como un proceso degenerativo articular, consecuencia de trastornos mecánicos y biológicos que desestabilizan el equilibrio entre la síntesis y la degradación del cartílago articular, estimulación del crecimiento del hueso subcondral y presencia de un cierto grado, habitualmente leve, de sinovitis crónica.

Actualmente se considera que la artrosis afecta a la articulación como unidad funcional, lejos de considerar un proceso limitado al cartílago articular, comprende no sólo a este, al hueso subcondral y a la sinovial, sino a las estructuras ligamentarias, a los músculos que rodean la articulación y a la sensibilidad propioceptiva articular.

No faltan quienes definen la artrosis como un grupo heterogéneo de condiciones que conducen a síntomas y signos articulares que se asocian con defectos en la integridad del cartílago articular, además de cambios relacionados con el hueso subcondral y con los márgenes articulares, sin afectación sistémica o de otros órganos fuera del aparato locomotor.

Finalmente, hay quienes consideran la artrosis como un síndrome o un grupo heterogéneo de procesos, con aspectos comunes y diferenciales en cuanto a su localización, su historia natural y su pronóstico.

En todo caso, la artrosis presenta una serie de rasgos importantes y decisivos a la hora de establecer un manejo correcto de la enfermedad:

1) Patología crónica que conlleva períodos de hasta 40 años de evolución
2) Patología donde existe inflamación más o menos evidente
3) Elevada comorbilidad dada la edad de aquellos que la presentan
4) Patología grave considerando la mala calidad de vida de los que la padecen junto a las incapacidades y el deterioro funcional que ocasiona

b) Etiopatogenia

Durante el proceso artrósico, a nivel del cartílago articular se produce una disminución del número de condrocitos, principalmente debida a apoptosis, en el que se encuentran implicados diferentes mediadores celulares, como el óxido nítrico (NO), la interleucina 1 beta (IL-1b) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNFa). El NO es producido por el condrocito en respuesta a diferentes factores catabólicos e inhibe la proliferación del condrocito y la síntesis de proteínas como el colágeno, induce la apoptosis celular y aumenta la capacidad lesiva de otros oxidantes. Los diferentes mediadores pueden activar una serie de enzimas proteolíticas como cisteinproteasas y metaloproteasas incluyendo colagenasa, que degradan la matriz extracelular del cartílago facilitando su progresiva destrucción.

La membrana sinovial presenta un componente de inflamación crónica (con predominio de mononucleares; a diferencia de una inflamación aguda en que el componente celular mayoritario son los polimorfonucleares) manifestado clínicamente como tumefacción, calor y enrojecimiento local, habitualmente en grado leve pero que puede, en algún momento del curso evolutivo, plantear el diagnósticos con formas de artritis inflamatorias. Se han propuesto como factores desencadenantes de esta respuesta inflamatoria la sobrecarga mecánica articular, la presencia

de microcristales de calcio y de diferentes productos de degradación del cartílago capaces de desencadenar una respuesta inflamatoria. Durante el proceso inflamatorio se produce una síntesis de mediadores bioquímicos por parte del sinoviocito con un efecto catabólico sobre el cartílago y estimulando la producción por el condrocito de moléculas proinflamatorias. También el NO se encuentra en concentraciones elevadas en el líquido sinovial y en los sinoviocitos de la articulación con artrosis.

El hueso subcondral presenta alteraciones en la mineralización, generalmente por aumento, crecimiento de tejido óseo subcondral y aparición de osteofitos. Los cambios a este nivel pueden incluso preceder a los cambios en cartílago y sinovial y están promovidos por diferentes mediadores producidos por el osteoblasto y por una alteración del equilibrio entre el factor nuclear kappa-beta (RANK) y el ligando del RANKL a favor del RANKL responsable de una mayor resorción ósea.

c) Factores de riesgo

>> No modificables

Edad: Constituye el principal factor de riesgo, pero debe considerarse que la edad avanzada no es sinónimo de artrosis; de hecho existe sinovitis en edades tempranas que luego van a desencadenar degeneración articular tórpida y una mayor destrucción articular. Por otro lado el cartílago artrósico y el cartílago envejecido son histológicamente diferentes. La correlación no es lineal y el incremento es exponencial a partir de los 50 años.

Sexo: Hasta los 50 años no hay diferencias (quizás haya una prevalencia algo más elevada en el hombre), pero a partir de dicha edad, la prevalencia aumenta en la mujer, siendo la proporción mujer / hombre de 2-3/1, la afectación más intensa y se extiende a un mayor número de articulaciones. Con respecto a las localizaciones, la afectación de manos y rodillas es mayor en las mujeres, y la de caderas en hombres.

Genética: Algunos estudios recientes han podido determinar genes y polimorfismos genéticos implicados en la susceptibilidad y pronóstico de la artrosis (COMP, CALM1, OPG, CILP, FRZB).

La artrosis de cadera y rodilla tienen cierta predisposición familiar Las artrosis generalizadas presentan un patrón autosómico dominante y es característica la deformidad de interfalángicas distales y proximales.

Raza: Menor prevalencia en raza negra y esquimales.

Clima: Faltan evidencias para considerar al clima como factor de riesgo de artrosis, aunque algunas referencias hablan de mayor incidencia en climas húmedos.

Menopausia. La prevalencia de artrosis, sobretodo en rodillas, aumenta claramente en la mujer tras la menopausia, posiblemente debido a la privación de estrógenos. La administración de estrógenos en mujeres postmenopaúsicas ha logrado disminuir la incidencia de gonartrosis.

>> Modificables

Obesidad: Se asocia claramente con la localización en rodilla. (en pacientes con IMC > 30 kg/m2). Existen al menos tres teorías para explicarla: a) el sobrepeso aumenta la presión realizada sobre una articulación y esto puede inducir la rotura del cartílago; b) la obesidad actúa indirectamente induciendo cambios metabólicos tales como intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia o cambios en la densidad ósea, y c) determinados elementos presentes en dietas

hipercalóricas pueden lesionar el cartílago, el hueso y otras estructuras articulares. La hipótesis más aceptada es la primera, aunque esta teoría no explicaría la probable relación entre obesidad y artrosis de manos.

Actividad laboral y ocupación. Para las rodillas el factor determinante más significativo, fuera de las anomalías anatómicas, es la hiperflexión frecuente en determinadas profesiones como ocurre en albañiles o jardineros. Algunos estudios señalan la relación entre ganaderos (ordeñadores manuales) como grupo de mayor riesgo para padecer artrosis de las metacarpofalángicas, al igual que las hilanderas.

Actividad deportiva intensa. El uso desmedido de la articulación, como ocurre en los deportes competitivos, donde existe utilización repetitiva, continuada y forzada conduce con mucha frecuencia al desarrollo de artropatía degenerativa precoz. Futbolistas, bailarines y atletas de alta competición son los habitualmente afectados.

Densidad mineral ósea. Una masa ósea reducida puede incrementar la capacidad ósea de absorción de las vibraciones del hueso yuxtaarticular, y proteger así el cartílago articular. Inversamente, una mayor densidad ósea en la región subcondral puede aumentar la intensidad de las fuerzas que inciden en el cartílago y, de esta forma, predisponer a la artrosis

Alteraciones de la alineación articular. Existe una clara incidencia de artrosis (especialmente en rodillas) si existe una anómala distribución de las cargas en las regiones articulares como ocurre en las alteraciones del eje de la pierna como genu varo, valgo, recurvatum, coxa vara o valga.

Traumatismos previos y cirugía. Las lesiones previas articulares como fracturas o lesiones de partes blandas y la cirugía previa como meniscectomía podrían aumentar el riesgo de artrosis.

Enfermedades asociadas: Son fundamentalmente de tipo endocrino y metabólico, diabetes, acromegalia, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo y hemocromatosis, entre otras.

Los factores de riesgo de artrosis quedan definidos en la Tabla 1. La edad como factor no modificable y la obesidad como factor modificable confieren el mayor riesgo para desarrollar artrosis.

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO EN ARTOSIS
Riesgo fuerte positivo - Edad avanzada - Historia familiar positiva - Obesidad
Riesgo débil positivo - Menopausia precoz y/u ovariectomía - Ocupación laboral de riesgo articular - Diabetes y otras patologías endocrino-metabólicas - Hipertensión, y otras patologías CV
Riesgo negativo - Osteoporosis - Tabaco
Locales - Inestabilidad articular / hiperlaxitud - Forma articular anormal (congénita o adquirida) - Traumatismos previos - Actividades físicas especiales

Tabla 1. Factores de riesgo en artrosis (modificada de la Guía de Buena Práctica en Artrosis.2004.Ed IMC: pg. 16)

1.2. Impacto asistencial de la artrosis, prevalencia y repercusión sobre la calidad de vida

La artrosis es una patología que genera gran impacto asistencial, evidencia una alta prevalencia y repercute de forma notoria en la calidad de vida de los pacientes. A ello se hace referencia a continuación.

a) Impacto asistencial

- La artrosis representa el 50% de todas las consultas de aparato locomotor
- Más del 20% de todas las consultas guardan relación con la artrosis
- Constituye el 15% de todas las asistencias en urgencias
- Constituye el segundo motivo de consulta en atención primaria
- Más de la mitad de los pacientes con artrosis han sido derivados al especialista en un plazo de seis meses
- El 80% de los pacientes han sido sometidos a pruebas diagnósticas de imagen en menos de 6 meses

b) Prevalencia

- En mayores de 65 años la prevalencia es del 80%
- La prevalencia global de artrosis de cualquier articulación es del 23% en nuestro país
- La prevalencia de artrosis sintomática de rodilla es cercana al 30% en mayores de 60 años
- La artrosis sintomática de cadera está en torno al 10% en mayores de 80 años
- Se calcula que en España hay 4.200.000 pacientes con artrosis de rodilla y 2.500.000 con artrosis de manos

- La incidencia es mayor en pacientes entre 60 y 70 años
- La prevalencia en mujeres es el triple que la de hombres

c) Repercusión sobre la calidad de vida

- La artrosis de cadera y rodillas representan la primera causa de incapacidad funcional para andar en mayores de 70 años
- Más de la mitad de los pacientes no tienen control del dolor
- El 70% de los pacientes dicen encontrarse nada o poco satisfechos en relación al control de su enfermedad

1.3 Diagnóstico de la artrosis, pruebas complementarias y clasificación

a) Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y apenas requiere de pruebas complementarias, salvo en caso de tener que evaluar una articulación para la realización de un posible reemplazo (prótesis) o bien para establecer el diagnóstico diferencial con otras artropatías en casos de artrosis de tórpida evolución o síntomas atípicos.

- Síntomas: Dolor mecánico, que suele aparecer tras realizar movimientos, sobre todo al inicio y que, salvo en estadios finales, no suele aflorar en reposo. Presencia de rigidez que suele ocurrir tras períodos de reposo (ejemplo, al levantarse por la mañana) y que no suele durar más de treinta minutos. Enrojecimiento y tumefacción en las articulaciones. Crujido al mover articulaciones afectas. Limitación de la capacidad funcional que puede llegar a invalidar al paciente (sobre todo a nivel de miembros inferiores).

- Exploración: Deformidad de la articulación con consistencia ósea al tacto con crepitación al movimiento activo y pasivo. A veces dolor a la presión y en ocasiones aumento de la temperatura con diversos grados de derrame articular. En grados avanzados encontraremos atrofia muscular periarticular.

  En manos son característicos los nódulos de Bouchard en las interfalángicas proximales o los de Heberden en las distales.

b) Pruebas complementarias

a. Las pruebas de laboratorio o analíticas son siempre normales. En algunos casos puede haber una discreta elevación de la VSG (velocidad de sedimentación globular).

b. Si hacemos una artrocentesis, encontraremos un líquido degenerativo, claro y transparente (se puede leer a su través), que conserva la filancia (gotea como “en hilos” por su densidad)

c. Las pruebas de imagen no siempre estarían indicadas, dado que el diagnóstico suele estar claro con los síntomas de la enfermedad. La radiografía puede ser útil en rodillas, manos, cadera y columna para evaluar el grado de disminución del espacio articular y sobre todo para ver el hueso subcondral circundante, aunque la imagen radiológica no suele guardar relación con el dolor del paciente (disociación clínico-radiológica). La clasificación de Kellgren y Lawrence establece hasta cuatro grados radiológicos según la evolución de la artrosis (I: lesión inicial con aparición de osteofitos incipientes, II: presencia de osteofitos con espacio articular

conservado, III: osteofitosis y marcada disminución del espacio articular y IV: deterioro grave con osteofitosis, supresión del espacio articular e intensa esclerosis.

En relación a otras pruebas de imagen, la resonancia magnética (RM) y la tomografía computerizada permiten obtener imágenes de mayor precisión que la radiografía simple, especialmente en el caso de la primera cuando se utiliza para evaluar tejidos radiolúcidos, como el cartílago articular, meniscos y ligamentos, y en el caso de tomografía en 3D podemos obtener imágenes de alta calidad que orienten al cirujano para la artroplastia articular. La indicación primaria en la artrosis consiste en aquellos procesos en que se plantean opciones quirúrgicas, secundariamente la RM y la ecografía nos permiten valorar partes blandas, que pueden afectarse durante el proceso artrósico, además de las referidas, son frecuentes las tendinopatias de inserción en hombros, codos, caderas y rodillas. La visualización de pérdidas en la alineación normal, daño meniscal, lesiones ligamentarias; la falta de mineralización del hueso subcondral o la osteoporosis generalizada pueden alertar acerca de una progresión más acelerada de la artrosis

c) Clasificación de la artrosis

Se han definido diferentes clasificaciones de la artrosis, según localización, según causa (primaria o secundaria), según criterios diagnósticos (clasificación de la American College Rheumatology); sin embargo, una reciente clasificación cataloga a la artrosis de tres maneras diferentes:

I. Artrosis tipo I, de causa genética
II. Artrosis tipo II, hormonodependiente
III. Artrosis tipo III, relacionada con la edad

Esta clasificación individualizaría en cierto modo a los pacientes, estableciendo un tratamiento más acorde a las características de cada afectado, de tal manera que determinados fármacos estarían más indicados en unos u otros grupos de pacientes. En la artrosis se debería tender por tanto a un tratamiento más personalizado.

2. TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS

El mejor tratamiento para abordar la enfermedad es la combinación personalizada de medidas farmacológicas y no farmacológicas (grado de evidencia 1b)

2.1. Medidas no farmacológicas

Forman parte fundamental del tratamiento de la artrosis y van a influir positivamente en la evolución de la misma. Recaen fundamentalmente en los profesionales de Atención Primaria y requieren un control y apoyo continuo al paciente para apreciar los resultados. La intervención del reumatólogo será también imprescindible como especialista consultor durante este proceso patológico crónico.

El tratamiento no farmacológico incluirá:
Educación sanitaria, pérdida de peso, descarga articular con dispositivos de ayuda, ejercicio y medidas físicas.

a) Educación sanitaria

Contribuye a la buena relación con el paciente y es muy valorada por el mismo. No se trata de dar información de esta patología sino de educar. El paciente debe conocer y asumir esta enfermedad crónica con autorresponsabilidad. Saber cuál es el motivo de su dolencia, qué debe hacer para aliviar el dolor y la movilidad, mejorando así su calidad de vida. Para ello, tendrá que adquirir unos hábitos nuevos que le ayudarán en sus auto-cuidados y su actividad diaria logrando un estado general más saludable.

Estas medidas irán encaminadas a proteger las articulaciones y a evitar movimientos o acciones que puedan resultar perjudiciales. La actividad educativa debe ser presencial y contar con los medios suficientes que en cada caso podamos disponer.

b) Pérdida de peso

Mención especial merece el abordaje de la obesidad y el sobrepeso, que afecta a un alto porcentaje de estos pacientes y que contribuyen de manera importante a la sobrecarga articular de rodilla y cadera. La dieta hipocalórica constituye otro pilar fundamental del tratamiento no farmacológico. Perder peso mejora el dolor y proporciona más movilidad frenando así la evolución de la artrosis. No es fácil conseguirlo en función de la condición sociocultural individual, el estado anímico y las enfermedades concomitantes.

El paciente conocedor de los objetivos del tratamiento y de la importancia de los cambios en el estilo de vida, prolongará en el tiempo su vinculación a nuestras indicaciones.

El seguimiento personal y telefónico consigue la adhesión del paciente a la dieta y el ejercicio.

c) Descarga articular

La protección articular va dirigida a evitar la sobrecarga para lo que dispondremos, cuando sea necesario, con la inestimable ayuda de material ortopédico. Así podremos recomendar el uso de bastones ante una artrosis de rodilla y/o de cadera. Quedará indicado que esta ayuda se utilizará apoyándose en el lado sano.

El paciente aprenderá a adoptar posturas correctas que no sean molestas de mantener.

En todo caso es conveniente que se eviten, en función de lo avanzado de la artrosis, los paseos largos (no más de 20 a 30 minutos) y la bipedestación excesiva. Aconsejable es, en lo posible, el no subir y bajar escaleras en artrosis de rodilla principalmente.

Cuando se trata de artrosis de manos recomendaremos la utilización de herramientas ergonómicas que se adapten al miembro prensil y eviten que el paciente efectúe gestos que le produzcan dolor. Es el caso de los grifos de palanca en lugar de los de rosca. O la sustitución del sistema típico de abrochado de botones, en las prendas de vestir, por el de velcro.

La utilización de calzadores con mango largo facilita la colocación del calzado.

La visita domiciliaria del profesional es necesaria. Orientará sobre las barreras que en cada caso sean susceptibles de modificar, haciendo una valoración sobre el terreno (escaleras, cuarto de baño, altura de la cama, asientos habituales, apertura de puertas y utensilios en general). Indicaremos si son necesarios, por ejemplo, los elevadores de WC, y de la cama o la adaptación de sillas y sillones para aumentar su altura.

Si el paciente artrósico de rodilla y/o cadera dispone de algún tipo de ayuda para la marcha, apreciará una disminución de su dolor y más seguridad al caminar. Para ello el uso de bastón de descarga o muleta contralateral serían idóneos, como quedaba indicado anteriormente.

La afectación bilateral requiere el uso de caminadores con ruedas.

El dolor de la gonartrosis y la inestabilidad articular pueden encontrar mejoría con la utilización de rodilleras, proporcionando más seguridad.

El tipo de calzado y la incorporación al mismo de plantillas alivian el dolor y facilitan el desplazamiento, lo que animará a la actividad física recomendada. El tacón debe ser ancho, de 2 ó 3 cm y de goma. La suela también debe ser de goma, de manera que la deambulación sea más confortable y segura, evitando traumatismos o caídas por falta de agarre por los deslizamientos que provocan otros materiales menos adherentes.

d) Ejercicio físico

No debemos olvidar la conveniencia de individualizar también la prescripción del ejercicio físico. Este debe mejorar la autoestima y el paciente optará por realizar actividades que aminoren la evolución de la enfermedad y sus complicaciones.

En el mismo sentido, la participación de otros profesionales (reumatólogo, rehabilitador, fisioterapeuta, personal de enfermería, trabajador social) orientando e instruyendo, en función de la evolución del cuadro, aportará una mayor adherencia al tratamiento.

La prescripción de ejercicio físico no solo va dirigido a la artrosis sino que además actuará como terapia y prevención de cuadros de ansiedad o depresión.

Por lo general, la alternancia de ejercicio moderado al menos durante 30 minutos, 5 días a la semana, o bien realizar ejercicio intenso un mínimo de 20 minutos, 3 días por semana con descansos, puede resultar orientativa.

Podemos añadir un mínimo de 2 días no consecutivos semanales, en los que el paciente realice 8-10 ejercicios que mejoren la fuerza muscular de brazos, hombros, caderas o piernas con 10-15 repeticiones de cada uno de ellos.

Asimismo es recomendable que los pacientes efectúen 2 sesiones de 10 minutos para otros 8-10 ejercicios que logren una mayor flexibilidad de músculos y tendones.

Estas actividades mejoran, además, el estado cardiovascular y concluirán siempre antes de que produzcan agotamiento. El beneficio que podemos conseguir supera el riesgo de que se produzcan lesiones osteomusculares. No obstante, adaptaremos estos ejercicios en función del estado individual del enfermo.

En estados avanzados es conveniente sugerir al paciente que rentabilice los esfuerzos cotidianos. Por esto, aprovechará los desplazamientos que tenga que realizar y evitará las tareas innecesarias.

El reposo es obligado en fases de agudización del dolor. Pero se iniciará el ejercicio, de forma suave en cuanto sea posible. De esta forma, no dejaremos que se produzcan inmovilizaciones excesivas, atrofias musculares y tendencia a la instauración de rigidez articular.

El ejercicio aeróbico recomendado producirá, en primer lugar, un aumento de la potencia muscular del cuadriceps, evitando su atrofia, así como una mejora de la flexibilidad ligamentosa. Lograremos un papel secundario con estos ejercicios de potenciación en el rango de movilidad. Y un beneficio terciario en cuanto a la disminución del riesgo de enfermedades asociadas a la inactividad. De esta manera además, una favorable adaptación cardiovascular."

Una vez indicada dieta y ejercicio físico a realizar, se precisa de un seguimiento para valorar la movilidad, el dolor y la pérdida de peso según los casos.

Contamos con estudios que han demostrado que los ejercicios terapéuticos en roturas degenerativas de menisco, en pacientes de mediana edad, sin diagnóstico radiográfico definitivo de artrosis pero verificados por resonancia magnética, han resultado tan eficaces como la cirugía artroscópica de rodilla. El seguimiento de los mismos con tres sesiones semanales mostró efectos positivos, incluso superiores a la intervención quirúrgica. Se ha podido apreciar una mejora en la fuerza muscular del muslo y en la función articular.

Por último habría que insistir en la importancia de los ejercicios de cuádriceps.

e) Medidas físicas

La hidroterapia puede resultar eficaz en ciertos casos. La estancia en balnearios con aguas termales es considerada como beneficiosa por muchos artrósicos. Probablemente no solo obedece al efecto terapéutico de las aguas, sino que produce una buena respuesta física y sobre todo emocional. No encontramos estudios suficientes que permitan una recomendación generalizada basada en la evidencia clínica.

Entre las medidas físicas podemos aconsejar la aplicación de masaje con bolsa de hielo en la artrosis de rodilla, realizando sesiones de menos de 20 minutos, 5 días a la semana, durante 2 semanas.

La artrosis de manos encuentra alivio con los baños de agua caliente o de parafina.

En cuanto a las técnicas físicas que han demostrado algún nivel de efectividad siguiendo los criterios de medicina basada en la evidencia quedan mencionadas a continuación:

1. La TENS (estimulación eléctrica transcutánea) mejora el dolor en varios de estos pacientes, principalmente en aquellos con gonartrosis en los que consigue mejorar el dolor y disminuir la rigidez articular. Siguen siendo muchos los estudios que difieren en cuanto al modo y tiempo de aplicación de esta técnica por lo que no podemos dar una recomendación general.

2. Los ultrasonidos resultan eficaces en el tratamiento de las lesiones inflamatorias de partes blandas adyacentes.

3. La crioterapia produce alivio sintomático del dolor a corto plazo.

4. El masaje terapéutico de Cyriax o masaje transverso profundo aportaría algún beneficio en zonas adyacentes articulares y está contraindicado en episodios agudos.

5. El biofeedback o la electroestimulación-Galvanización no cuentan con estudios que acrediten beneficios evidentes.

6. Respecto a la acupuntura, los resultados son inciertos, si bien algunos pacientes aprecian mejoría, principalmente los afectados de artrosis de rodilla.

7. Lo mismo podríamos decir del tratamiento con láser, pero serían necesarios más estudios.

No obstante siguen aumentando los estudios en todos estos campos. Muchas de estas técnicas se utilizan en los servicios y unidades de rehabilitación y se aplican en determinados pacientes artrósicos en función del momento de la enfermedad.

Podemos afirmar que el tratamiento no farmacológico está insuficientemente utilizado. Hay estudios que lo sitúan alrededor del 58%.

A pesar de las recomendaciones que encontramos en las diferentes guías, observamos que la calidad del manejo de la artrosis, en lo referente a la práctica clínica no siempre se atiene a las mismas, sino que por el contrario, está relacionada con otros factores más propios de las preferencias del médico, del paciente, o del soporte del Sistema de Salud correspondiente.

Para tratar la artrosis es preciso individualizar el tratamiento en relación a los factores de riesgo, teniendo en cuenta el grado de dolor, la inflamación, discapacidad y lesión articular.

2.2. Tratamientos farmacológicos

El tratamiento global de la artrosis incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas, de tal manera que el manejo del paciente no se puede concebir sin incluir ambas medidas.

Los objetivos del tratamiento de la artrosis se basan en mejorar la calidad de vida disminuyendo los síntomas de la enfermedad, adecuar el tratamiento a las características del paciente y a la co-morbilidad que presente, mejorar la capacidad funcional, y evitar el progreso de la enfermedad y sus consecuencias

El tratamiento ha de ser integral, actuando sobre los factores de riesgo modificables inicialmente, hasta la reincorporación del paciente a una actividad lo más reconfortante posible.

Finalmente debe resaltarse que el tratamiento ha de ser multidisciplinar, implicando a médicos de familia, reumatólogos, especialistas rehabilitadores, farmacéuticos, terapeutas ocupacionales,

enfermeros y fisioterapeutas.

Los fármacos usados en artrosis incluyen paracetamol, opioides menores y mayores, AINE, tratamientos tópicos, intraarticulares, y fármacos condroprotectores con efecto SYSADOA (sintomático de acción lenta) y DMOAD (modificadores del curso de la enfermedad). El uso de los diferentes fármacos dependerá de la intensidad y localización de la artrosis así como, de las características del paciente: edad, comorbilidad, posibles interacciones, grado de discapacidad, y la presencia o no de sinovitis.

a) Paracetamol

Mecanismo de acción

Analgésico y antipirético. Se pensaba que el mecanismo de acción consistía en Inhibir la síntesis de prostaglandinas, por la ciclooxigenaba (COX) aunque esto solo ocurre a nivel del SNC, bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel periférico, pero sin presentar actividad antiinflamatoria, anticoagulante ni gastrolesiva. En las plaquetas no produce bloqueo de la COX debido quizás al alto nivel de peróxidos existentes a ese nivel.

Recientemente se ha podido evidenciar un bloqueo selectivo de la COX-3 presente en el sistema nervioso central que explicaría el mecanismo de acción del paracetamol.

Igualmente actúa sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura.

Evidencia científica de eficacia

El paracetamol se ha considerado tradicionalmente fármaco de elección en pacientes con artrosis con síntomas leves ya que posee un mejor perfil de seguridad que los AINE, según diversos estudios y guías. No obstante, su eficacia es limitada en dolor de moderado a grave y en aquellos casos donde predomina la sinovitis y/o inflamación subcondral. Los estudios recientes traducidos en recomendaciones de la Guía OARSI 2014 revelan su uso incierto en pacientes con comorbilidad, registrándose efectos graves a nivel gastrointestinal e incluso fallo fracaso multiorgánico tras tratamientos de larga duración, por lo que recomiendan limitar la dosis y la duración del tratamiento. La guía AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) del 2013 tampoco se decanta por su uso.

En resumen, aunque el paracetamol en dosis de hasta 4 gramos al día se ha venido recomendando como tratamiento farmacológico de elección en los casos de artrosis con dolor leve a moderado o leve, los datos más recientes cuestionan el papel que debe jugar el paracetamol en estos pacientes.

Riesgos

- Contraindicado en hepatopatía crónica y alcoholismo
- Precaución en asmáticos, pacientes con alteraciones renales, enolismo y afectación hepática no crónica
- Potencia el efecto de la fenitoína, fenobarbital, isoniazida y alcohol
- Riesgo gastrointestinal y cardiovascular a altas dosis (> 3 gramos/día)
- Aumento de casos de asma en niños al ingerirse durante el embarazo materno

b) Opioides

Los fármacos opiáceos son analgésicos con mecanismo de acción central. Poseen actividad selectiva sobre los receptores opioides del SNC, periférico y de las células presentes en las reacciones inmunitarias e inflamatorias.

Tipos de opioides

Opioides débiles: (agonistas puros débiles): codeína, dihidrocodeína, tramadol y dextropropoxifeno en monoterapia o en asociación con paracetamol. Su indicación principal es en la artrosis con dolor moderado sin respuesta a AINE o paracetamol.

Opioides fuertes: El fentanilo (agonista puro) y la buprenorfina (agonista parcial) como opioides transdérmicos, y la oxicodona, tapentadol, petidina, hidromorfona y morfina (todos ellos agonistas puros) junto a naloxona y naltrexona (antagonistas completos), y pentazocina (agonista-antagonista) se usan en dolor crónico estable sin respuesta a fármacos de escalón inferior.

Evidencia científica de eficacia

El uso de opioides debería iniciarse con tramadol, asociado o no a fármacos tipo paracetamol o AINE; no obstante si no hay respuesta se usaría un opioide fuerte tipo buprenorfina, oxicodona o fentanilo.

A pesar de la escasez de evidencia científica se considera el uso de opioides solo cuando existe contraindicación o ineficacia con el uso de paracetamol o AINE. El fármaco con más evidencias es el tramadol. Los opioides mayores (morfina, oxicodona, fentanilo o buprenorfina transdérmicos) son una opción en pacientes con dolor moderado-grave (EVA > 7/10, o EVA > 5/10 pese al tratamiento con opioides menores y otros fármacos), con buena eficacia, aunque un porcentaje considerable de los pacientes presentan efectos adversos (hay que tener en cuenta que los efectos adversos más frecuentes como náuseas o estreñimiento son prevenibles, y que junto con los opioides deben prescribirse fármacos para controlar estos efectos secundarios, en el mismo momento de inicio del tratamiento).

Aunque aún existen reticencias en la práctica para el uso de opioides en patologías “benignas” como la artrosis, cada vez está más extendido el uso de estos analgésicos en pacientes con dolor crónico benigno, incluyendo la patología del aparato locomotor, limitado por los frecuentes efectos secundarios. Por ello, la guía OARSI, en su actualización de 2014, refleja una utilidad incierta para el uso de opioides transdérmicos (especialmente fentanilo) y orales (tramadol, codeína, oxicodona).

Aunque los beneficios del tramadol son pequeños a nivel de funcionalidad y reducción de la inflamación, el ACR (American College of Rheumatology) lo considera el único opioide recomendado en artrosis de mano, cadera y rodilla, desaconsejando el resto.

Riesgos:

Efectos adversos frecuentes,

- Estreñimiento
- Náuseas y vómitos
- Neurotoxicidad: Síndrome serotoninérgico (somnolencia, confusión, delirium, mioclonias, alucinaciones y alodinia)
- Depresión respiratoria
- Dependencia física y adicción

c) AINE (antiinflamatorios no esteroideos)

Mecanismo de acción

Los AINE ejercen su acción a través de la inhibición en la síntesis de prostaglandinas y prostanoides COX. Los prostanoides, incluyendo las prostaglandinas y prostaciclinas son

mediadores inflamatorios derivados del ácido araquidónico. Los diferentes AINE presentan variabilidad en cuanto a su selectividad para inhibir una de las isoformas COX-1/COX-2, lo que va a ofrecer un perfil diferente de seguridad, especialmente a nivel gastrointestinal, considerándose más seguros aquellos fármacos que inhiben preferente la COX-2. En 1991 se describieron dos isoformas de la COX (COX-1 y COX-2) y posteriormente se ha descrito una tercera isoforma (COX-3)

La COX-2, es una forma inducible de la COX, y se expresa durante la inflamación, mientras que la COX-1 es constitutiva de muchos tejidos, y por ejemplo, es responsable de la formación de prostaglandinas a nivel del tracto gastrointestinal con un efecto protector sobre la mucosa.

Dentro de los AINE tradicionales existen fármacos con una elevada selectividad para la COX- 2, sin embargo, se reserva el término inhibidor selectivo de la COX-2 (COXIB) para algunos antiinflamatorios desarrollados después de 1991 con este fin, y que fundamentalmente son el celecoxib y etoricoxib. En la Tabla 1 que figura más arriba se presentan los diferentes AINE en base a su grupo químico.

Existe variabilidad individual en cuanto a la respuesta a AINE entre diferentes pacientes, sin que los mecanismos implicados se conozcan claramente, aunque se sabe que están implicados factores farmacodinámicos y farmacocinéticos, que hacen que un paciente pueda responder adecuadamente a un AINE y no a otro. Sin embargo, todos los AINE, tanto los no selectivos tradicionales como los inhibidores de la COX-2, tienen una eficacia similar, siendo útiles en el control del dolor, de la rigidez y de la mejora en funcionalidad y calidad de vida de los pacientes.

Evidencia científica de eficacia

Tanto la guía EULAR como la OARSI, en recomendaciones establecidas para la artrosis de cadera y rodilla, aunque extrapolables en la práctica a otras localizaciones, recomiendan utilizar los AINE a la menor dosis en que sean efectivos y durante el menor tiempo posible.

La guía NICE realiza las mismas recomendaciones sobre uso de AINE en artrosis de cadera y rodilla, estableciendo su uso en pacientes con respuesta inadecuada al paracetamol, y en el caso de artrosis de manos y rodillas, también de falta de respuesta al tratamiento tópico.

La ACR recomienda el uso de AINE en artrosis de rodilla, cadera y mano, orales o tópicos (en artrosis de rodilla y mano), si no hay respuesta a paracetamol. En mayores de 75 años no lo recomiendan.

En general podemos concluir que los AINE controlan mejor el dolor moderado o grave que el paracetamol en la artrosis de rodilla y cadera. En relación al uso de ambos, los pacientes se inclinan por los AINE

Riesgos

Aunque las guías no recomiendan el uso continuado con AINE o COXIB para la artrosis, dado que los ensayos clínicos en que se basan tienen un seguimiento limitado en la práctica habitual, no es raro encontrar en la práctica pacientes que mantienen tratamientos prolongados. Este prolongado uso podría condicionar un elevado riesgo sistémico (digestivo, cardiovascular, renal) en pacientes con elevada comorbilidad, polimedicados o mayores.

Los AINE pueden presentar efectos adversos y, en general, dado su amplio uso se puede considerar que su perfil de seguridad/toxicidad es bien conocido. Los efectos adversos graves, especialmente sobre el tracto gastrointestinal son actualmente menos frecuentes que hace años, probablemente por el uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones (IBP); y en cambio, aumentan los datos que cuestionan la seguridad cardiovascular de su uso.

Existe evidencia de que todos los AINE tienen riesgo CV y renal, aunque en distinto grado.

En capítulo aparte se analizarán los riesgos asociados con el tratamiento de los AINE a nivel de los diversos aparatos y sistemas orgánicos.

Precauciones

Considerando el riesgo digestivo, renal y/o cardiovascular de los AINE sería recomendable establecer pautas concretas de prescripción, a saber:

- Usar el AINE el menor tiempo posible, con la dosis igualmente más baja efectiva y el de menor riesgo cardiovascular o gastrointestinal, de forma individualizada, según las características y preferencias del paciente. El naproxeno presenta un menor riesgo cardiovascular, mientras que los COX-2 presentan un menor riesgo digestivo.
- Usar AINE que no interfieran con el efecto antitrombótico del ácido acetilsalicílico (inhibidores de la COX-2: etoricoxib o celecoxib). En caso de usar un AINE clásico debe espaciarse la ingestión del ácido acetilsalicílico al menos dos horas de la toma de aquél.
- Su uso estaría indicado en presencia de sinovitis y/o en casos de dolor de moderado a grave y/o en aquellos pacientes que no responden a paracetamol. En todo caso se intentará su no prescripción a mayores de 75 años cuando exista, elevada comorbilidad o en pacientes polimedicados.
- Según las recomendaciones de las guías europeas EULAR y NICE, entre otras, los pacientes con un elevado riesgo gastrointestinal deberán tomar adicionalmente inhibidores de la bomba de protones o misoprostol. Los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2, serían otra opción de menor riesgo gastrointestinal.
- Controlar la presión sanguínea en pacientes con hipertensión. Todos los AINE pueden reducir la efectividad de los agentes antihipertensivos e incrementar el riesgo de toxicidad renal.
- Considerar el beneficio/riesgo. Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica, enfermedad renal, disfunción hepática, enfermedad cardiovascular, y las personas mayores, tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos; por ello es importante el control del médico y farmacéutico.
- Tratar de evitar el uso conjunto de más de un AINE pues podría provocar una alteración de la biodisponibilidad y una mayor posibilidad de efectos adversos, aparte de que su mecanismo de acción es similar y no se producirían efectos farmacológicos aditivos.
- Prevenir interacciones con otros fármacos. La administración de AINE con medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas como hipoglucemiantes orales, anticoagulantes o anticonvulsivantes debe ser supervisadas por el médico o farmacéutico ya que los AINE pueden desplazar a estos fármacos de su unión a las proteínas plasmáticas aumentando sus efectos adversos.
- Los AINE disminuyen el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y el efecto natriurético de los diuréticos tiazídicos y de la furosemida. También aumentan las concentraciones séricas del litio.

d) Fármacos tópicos

Evidencia científica de eficacia

Los AINE tópicos han demostrado su utilidad en la reducción de dolor en la articulación afecta con menor posibilidad de efectos secundarios, limitados a leves reacciones locales. Secundariamente mejoran la funcionalidad del paciente (grado de recomendación A con nivel de evidencia 1b). El diclofenaco tópico parece ser el más efectivo ya que el número de pacientes a tratar (NNT) para obtener un alivio de al menos el 50% durante 8 a 12 semanas, en comparación con placebo, fue de 6,4 para el fármaco tópico. Igualmente, el ketoprofeno, ibuprofeno y piroxicam presentan una clara eficacia a la semana de su uso. Sin embargo la benzidamina e y la

indometacina tópicas no mostraron eficacia.

En relación a la capsaicina, analgésico tópico, se ha constatado en diversos estudios su eficacia a nivel de artrosis de manos, rodilla, carpo, codo y hombros, disminuyendo el dolor, la sensibilidad y mejorando la funcionalidad del paciente (recomendación A, con nivel de evidencia 1b). La aplicación de apósitos de capsaicina ha demostrado ser útil en lumbalgias inespecíficas. La capsaicina tópica al 0,025%, administrada cuatro veces al día mejora el dolor y la movilidad articular en pacientes con artrosis, a partir de la 4ª semana de tratamiento. La guía OARSI muestra un grado de actividad en artrosis de manos y rodillas. Con grado A de consenso y evidencia, algunos autores recomiendan que cuando se ha conseguido la mejora del dolor (después de las 4 semanas iniciales) la administración puede espaciarse a una vez cada 12 horas.

e) Fármacos condroprotectores

Los denominados fármacos sintomáticos de acción lenta (SYSADOA: *Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis*), condroitín sulfato, glucosamina y ácido hialurónico exhiben acción analgésica y mitigan el dolor de la artrosis de rodilla, cadera y manos. Se ha postulado su efecto modificador de la enfermedad (efecto DMOAD: Disease Modifying Osteoarthritis Drugs). A pesar de presentar un, lento inicio de sus efectos poseen como ventajas adicionales, una eficacia global parecida a la de los AINE y un efecto que se prolonga durante más tiempo, incluso durante algunos meses después de la supresión del tratamiento (efecto carry over o remanente). Además, se trata de productos que forman parte de la matriz del cartílago, son seguros, y tienen una baja relación coste / efectividad.

El mecanismo de acción difiere de unos a otros SYSADOA

El condroitín sulfato es un glucosaminoglicano constituyente de la matriz extracelular del cartílago que ejerce efectos antiinflamatorios, activa la síntesis de proteoglicanos y ácido hialurónico, y disminuyendo la actividad catabólica condrocítica del condroitin. Ejerce un efecto positivo sobre el desequilibrio del hueso subcondral con artrosis. Estudios recientes analizan el múltiple mecanismo de acción de condroitín sulfato que disminuye la muerte celular, favorece la síntesis de proteoglicanos, modula la inflamación y disminuye las enzimas responsables de la destrucción del cartílago (colagenasa, elastasa, proteoglicanasa, fosfolipasa A2 o la N-acetil glucosaminasa). Asimismo el condroitín sulfato reduce la inflamación de la membrana sinovial y reequilibra el metabolismo del hueso subcondral, actuando en toda la articulación lo que otorgaría múltiples beneficios en el paciente con artrosis: mitigando el dolor y la inflamación, mejorando la capacidad funcional y calidad de vida, y posiblemente frenando la progresión de la enfermedad. Uno de los mecanismos de acción más relevantes, recientemente descrito para el condroitín sulfato, es la inhibición de la translocación nuclear de la proteína pro-inflamatoria NF-κB implicada en procesos inflamatorios crónicos.

El sulfato de glucosamina estimula la síntesis de proteoglicanos en los cartílagos articulares y posee una actividad antiinflamatoria independientemente de la ciclooxigenasa, inhibiendo los enzimas destructoras del cartílago como la fosfolipasa A2, enzimas lisosomales, colagenasa, la agrecanasa o la estromelisina. Igualmente inhibe la activación del NF-kB y la expresión de COX-2 junto a la síntesis de las PGE 2 lo que conlleva igualmente a la disminución de la síntesis de óxido nítrico y de citocinas proinflamatorias.

El ácido hialurónico constituye unos de los componentes de la matriz extracelular del cartílago y su uso es exclusivamente intraarticular y hospitalario. Es un fármaco ampliamente utilizado en la artrosis de rodilla. Estudios in vitro sugieren un papel como modificador de la estructura articular en la artrosis .Diferentes revisiones sistemáticas presentan resultados discordantes. Puede ser

útil en pacientes en que otras terapias son ineficaces o están contraindicadas, y especialmente en fases avanzadas, mientras se valora la posibilidad de intervención quirúrgica o el paciente se encuentra en lista de espera para una prótesis.

El sulfato de glucosamina se comercializa en sobres de 1500 mg, para toma diaria, y el condroitín sulfato en comprimidos de 400 mg, para tomar dos comprimidos diarios (preferiblemente juntos), aunque en caso de sintomatología importante se recomiendan 1200 mg/día.

Existe una presentación que combina ambos fármacos (200 mg de condroitín sulfato y 250 mg de hidrocloruro de glucosamina) recomendándose 2 comprimidos cada 8 horas, durante un período mínimo de 6 meses.

Evidencia de eficacia científica

Los datos de eficacia y seguridad se basan en estudios y ensayos clínicos realizados con condroitín sulfato de calidad farmacéutica, que no debemos confundir con preparados dietéticos comercializados en Estados Unidos o Reino Unido (nutracéuticos), no aprobados por la FDA (Food and Drug Administration de los EEUU) y que no cumplen con las exigencias de calidad de la EMA (European Medicines Agency de la UE). Actualmente hay 2 tipos de condroitín con calidad y categoría de fármacos aprobados y comercializados en Europa, uno de origen bovino y otro de origen aviar.

- *Efecto sintomático de condroitín sulfato:*

  Existe consenso amplio por las diferentes guías y sociedades científicas (EULAR, OARSI, SER) en su utilidad en artrosis de rodilla con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1A. La ACR no la evalúa al no estar aprobado por la FDA; por su parte, el Instituto NICE realiza su recomendación en base a fármaco nutracéutico ya que el condroitín sulfato tampoco está comercializado como medicamento en el Reino Unido.

  Desde 1996 se ha evidenciado claramente el efecto sintomático del condroitín sulfato en artrosis de rodillas (Morreale, 1996; Bucsi, Pavelka, Uebelhart, Bourgeois en 1998; Uebelhart en 2004, Möller, 2010).

  El estudio FACTS (Finger osteoArthritis Chondroitin Treatment Study) demostró que el condroitín sulfato fue muy superior a placebo a nivel de mejoría de dolor y de funcionalidad en la artrosis de manos

  Un reciente estudio demuestra la reducción de la sinovitis por parte del condroitín sulfato en artrosis de rodilla medida por ecografía a diferencia del paracetamol, que no fue eficaz. El mismo Estudio demuestra mediante resonancia magnética funcional la disminución de dolor y mejora funcional en pacientes con artrosis de rodilla.

  Recientemente se ha publicado una revisión por la Biblioteca Cochrane del conjunto de datos publicados para el condroitín sulfato, con estudios con un seguimiento entre un mes y tres años. En conjunto el condroitín sulfato consigue una reducción del 10 al 20 % del dolor frente a placebo, con un alto nivel de evidencia en los primeros 6 meses de tratamiento. Considerando la artrosis de rodilla frente al placebo la reducción de los síntomas fue elevada con un alto nivel de evidencia. Existía una mejora en la función en el grupo en tratamiento con condroitín sulfato. La tolerabilidad fue similar en pacientes tratados con placebo y en pacientes tratados con condroitín sulfato.

• *Efecto condroprotector del condroitín sulfato:*
Algunos estudios y metaanálisis han evidenciado, mediante técnicas de imagen el efecto DMOAD de condroitín sulfato.

Un ensayo clínico realizado en 2011 por Wildi y colaboradores que utilizó la resonancia magnética funcional demostró el efecto protector DMOAD del condroitín sulfato, ya que se veía como reducía de forma estadísticamente significativa la pérdida de cartílago y las lesiones del hueso subcondral en 6 meses de tratamiento en pacientes con artrosis de rodilla. A partir de estos datos se realizó un estudio post-hoc (Raynauld 2013) y se registraron las prótesis que habían implementado durante 4 años en estos pacientes. Los resultados demostraron en el grupo tratado una menor necesidad de prótesis. Un reciente estudio realizado en Cataluña con 122.000 pacientes, evidenció igualmente la menor necesidad de prótesis en aquellos pacientes que habían tomado el fármaco (evidencias registradas a los 6 y 12 meses de tratamiento).

El estudio MOSAIC evaluó los cambios producidos a nivel estructural en la articulación de la rodilla, comparando condroitín sulfato con celecoxib. Los resultados revelaron que la evolución de la enfermedad era más lenta en los pacientes tratados con condroitín sulfato, siendo la pérdida de volumen de cartílago menor a partir del primer año de tratamiento, datos obtenidos mediante resonancia magnética cuantitativa. Ambos fármacos redujeron por igual los síntomas de la artrosis.

• *Evidencias en relación a glucosamina*
Los resultados en ensayos clínicos son diferentes y presentan datos heterogéneos dependiendo de la formulación utilizada y de la calidad del producto. Así el metaanálisis de Rovati indica que el sulfato de glucosamina cristalizado ha demostrado eficacia y seguridad. Diversas guías avalan su uso, por ejemplo la de OARSI indica que es efectivo en la reducción del dolor en artrosis de rodilla, así como en la disminución de la pérdida del espacio articular a nivel medial en la rodilla. Por otra parte, la de EULAR otorga eficacia y seguridad en el control sintomático de la artrosis de rodilla (nivel de evidencia 1A). El estudio GUIDE demostró superioridad del sulfato de glucosamina frente a placebo o paracetamol en la reducción de los síntomas de artrosis de rodilla. En la revisión Cochrane de Towheed, el sulfato de glucosamina fue superior a placebo en la disminución del dolor y en la mejoría de la funcionalidad de pacientes con artrosis.

En relación a la asociación condroitín sulfato + glucosamina un reciente estudio realizado en USA determinó la reducción en la pérdida de volumen de cartílago a los 24 meses, lo que implicaría una reducción en la implantación de prótesis. El estudio MOVES concluyó con un efecto similar a nivel de reducción de dolor de la combinación frente a celecoxib y una mayor reducción del derrame articular a favor de la combinación. El estudio GAIT previo también había demostrado una clara reducción del derrame y de la inflamación articular por el grupo de pacientes con condroitín sulfato y en el análisis de los pacientes con dolor moderado grave tratados con condroitín sulfato o con la combinación condroitín-glucosamina se observó una mejoría significativa respecto al dolor.

Existen múltiples estudios que demuestran un elevado perfil de seguridad, la nula presentación de secundarismos y la no interferencia con el citocromo P-450, por lo que se consideran apropiados para todo tipo de pacientes pues reducen la necesidad del uso de otros agentes más agresivos y con mayor riesgo.

La Guía ESCEO establece un algoritmo escalonado de tratamiento para pacientes con artrosis de rodilla, considerando a los fármacos SYSADOA como primera línea de tratamiento farmacológico.

Una revisión reciente de la Cochrane Library realizada en 2015, sobre un total de 43 ensayos clínicos que incluyen a 4962 pacientes, revela que el condroitín sulfato (solo o en combinación con glucosamina) es superior a placebo en la mejora del dolor en pacientes con artrosis en estudios a corto plazo. El beneficio es de pequeño a moderado en cuanto a dolor y función, y clínicamente relevante. Condroitín presenta menor riesgo de efectos adversos frente al grupo control.

Finalmente, estudios farmacoeconómicos como el Estudio de Costes VECTRA concluyó que el uso de condroitín sulfato podría disminuir el uso de AINE hasta lograr evitar 2.666 efectos adversos gastrointestinales (90 de ellos graves) que se traducirían en un ahorro de más de 38 millones de euros en el plazo de tres años.

2.3 Recomendaciones de las diferentes guías en relación al tratamiento farmacológico de la artrosis

2.3.1. RECOMENDACIONES DEL AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR)

- Tratamiento no farmacológico: educación del paciente, ejercicios de mantenimiento y calor, tratamiento de la artrofia del cuádriceps, ayudas para la deambulación, pérdida de peso.
- Combinar tratamiento farmacológico con no farmacológico.
- El paracetamol es el tratamiento de elección en el dolor leve.
- Los AINE (ibuprofeno, diclofenaco) son más eficaces que el paracetamol.
- En pacientes con dolor moderado-grave se puede valorar la inyección intraarticular de glucocorticoides.
- Se debe valorar el tratamiento tópico (capsaicina, AINE) en pacientes con comorbilidad que dificulte el tratamiento sistémico.
- En pacientes con riesgo grastrointestinal se puede utilizar COXIB o AINE con gastroprotección.
- En pacientes con insuficiencia renal o cardiaca no se deben utilizar AINE.
- Se puede utilizar tramadol en pacientes con contraindicación para AINE.
- También se puede considerar el uso de opioides mayores.
- No se recomienda el uso de infiltraciones ni opioides mayores en artrosis de mano. La guía no establece recomendaciones farmacológicas para pacientes con artrosis de mano e ineficacia de paracetamol, AINE incluyendo COXIB y tratamiento tópico con capsaícina.

2.3.2. RECOMENDACIONES DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR)

- El tratamiento óptimo requiere la combinación de terapia no farmacológica y farmacológica (grado de evidencia 1b).
- El tratamiento de la artrosis debe individualizarse en función de los factores de riesgo, intensidad del dolor y de la discapacidad, signos de inflamación, localización y grado de lesión estructural.
- El tratamiento no farmacológico de la artrosis debe incluir educación, ejercicio, dispositivos de ayuda y pérdida de peso (grado de evidencia 1b).
- El paracetamol es el analgésico oral de elección inicial y, si da resultado, se debe utilizar a largo plazo (grado de evidencia 1b).
- Las aplicaciones tópicas (capsaicina, AINE) son eficaces y seguras (grado de evidencia 1b).
- Los AINE deben ser utilizados en pacientes que no responden al paracetamol. En pacientes con un aumento del riesgo gastrointestinal deben utilizarse AINE no selectivos junto con agentes gastroprotectores eficaces, o bien COXIB (grado de evidencia 1a).
- Los analgésicos opioides, con o sin paracetamol, son alternativas útiles en los pacientes en

que los AINE, incluyendo los COXIB, están contraindicados o son mal tolerados (grado de evidencia 1b)
• Los SYSADOA (sulfato de glucosamina, condroitín sulfato, diacereína y ácido hialurónico) tienen efectos sintomáticos y pueden modificar la estructura (grado de evidencia 1a).
• La inyección intraarticular de corticoides está indicada en fases de exacerbación del dolor, especialmente si se acompaña de derrame articular (grado de evidencia 1b).
• La artroplastia se debe considerar en la artrosis con dolor refractario al tratamiento, asociado con limitación funcional y deterioro radiológico.

2.3.3. RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA (SER)

• Es recomendable probar primero la respuesta al paracetamol antes de administrar un AINE (grado de evidencia 1a).
• Los estudios disponibles indican que los AINE son superiores al paracetamol para reducir el dolor en la artrosis (grado de evidencia 1a).
• Los AINE aplicados de forma tópica y la capsaicina son eficaces para reducir el dolor y mejorar la funcionalidad de los pacientes con artrosis de rodilla (grado de evidencia 1a).
• El sulfato de glucosamina y el condroitín sulfato son fármacos eficaces para el control del dolor y en la mejoría funcional de los pacientes con artrosis de rodilla (grado de evidencia 1a), y pueden reducir la evolución radiográfica.
• Las inyecciones intrarticulares de ácido hialurónico (grado de evidencia 1a), y la de glucocorticoides (grado de evidencia 1b) son eficaces en la artrosis de rodilla.
• El tramadol y la morfina son eficaces en el tratamiento de artrosis.

2.3.4. RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN ARTROSIS (OARSI) **(Zhang et al. 2010; McAlindon, 2014)**

•Pacientes que presentan sólo artrosis de rodilla, sin comorbilidad.
Se recomienda paracetamol, AINE (selectivos COX-2 o no selectivos), capsaicina y duloxetina, así como los corticosteroides intraarticulares.
•Pacientes que presentan sólo artrosis de rodilla, con comorbilidad.
Se recomienda el tratamiento con corticosteroides intrarticulares y AINE tópicos.
•Artrosis generalizada, sin comorbilidad
Son tratamientos farmacológicos indicados en estos pacientes: paracetamol, AINE (selectivos COX-2 o no selectivos), capsaicina y duloxetina, así como los corticosteroides intraarticulares.
•Artrosis generalizada, con comorbilidad.
Se recomienda el tratamiento con corticosteroides intraarticulares y AINE tópicos, COXIB y duloxetina.

Esta guía considera el uso del condroitín sulfato y del sulfato de glucosamina como fármacos útiles en el alivio de los síntomas en artrosis de rodilla.

3. ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTROSIS EN PACIENTES CON COMORBILIDAD

3.1. Patologías cardiovasculares

En el tratamiento integral del enfermo crónico, la enfermedad de base ha dejado de ser lo relevante para incidir más en la importancia de la comorbilidad clínica y la limitación de las funciones básicas en la vida diaria del paciente.

Debido a la edad, la mayor parte de los pacientes con artrosis tienen alguna patología circulatoria; y muchos de ellos presentan un riesgo cardiovascular (RCV) elevado. Esto es muy importante a la hora de establecer un tratamiento, sobre todo farmacológico; porque cuando tratamos a nuestros enfermos, uno de los objetivos, además de le efectividad del tratamiento, debe ser la seguridad del paciente. Debemos evitar en lo posible las interacciones perjudiciales y la aparición de efectos adversos.

Existen múltiples fármacos con efectos analgésicos y antiinflamatorios. Esto tiene la ventaja de ofrecer múltiples opciones de tratamiento para la artrosis, pero también el inconveniente de decidir cuáles de estas opciones son más seguras y eficaces para cada paciente individual.

En todos los pacientes y especialmente en los que padecen enfermedades crónicas como la artrosis, es imprescindible realizar un tratamiento personalizado que tenga en cuenta todas las características del paciente, sus preferencias, la presencia de comorbilidades y toda la medicación que utiliza.

Edad avanzada, elevado RCV, comorbilidades y polimedicación, son algunas de las características más frecuentes en nuestros pacientes artrósicos. Más del 70% de ellos toman analgésicos o AINE, y el 43% toma ambos. Además, la mayoría de los que toman analgésicos y AINE, toman también un protector gástrico (IBP).

La artrosis no es una enfermedad menor. Además de provocar dolor articular y discapacidad progresiva, la artrosis está asociada de forma clara con problemas cardiovasculares, a veces graves como el infarto agudo de miocardio (IAM). En un estudio basado en una cohorte prospectiva de Frahmingam (en el que participaron 1.348 pacientes), publicado recientemente en la revista *Annals of the Rheumatic Diseases* y divulgado en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología (SER) de 2016, se puso en alerta la relación entre la artrosis y los problemas cardiovasculares (aunque a un nivel menor que en las artritis crónicas): *"Los pacientes con artrosis sintomática de manos tienen mayor riesgo de infarto de miocardio, Este riesgo de cardiopatía coronaria se cifra en más del doble en pacientes con artrosis sintomática, con dolor y rigidez, frente a los que sufren únicamente artrosis radiológica. No obstante, se desconoce el papel exacto a través del cual el dolor podría ejercer este efecto".*

Este y otros estudios epidemiológicos, aunque con algunos resultados contradictorios, van poniendo de manifiesto, cada vez con más evidencia, la asociación entre las enfermedades cardiovasculares y la artrosis; si bien esta relación se ha estudiado fundamentalmente en pacientes con artrosis en articulaciones de carga (rodillas y caderas). En este contexto, la SER puntualiza lo siguiente: *"En algunos de estos estudios es difícil establecer el papel exacto de la artrosis, ya que pueden jugar un papel fundamental otros factores como, por ejemplo, los fármacos (especialmente los antiinflamatorios no esteroideos) o la inmovilidad".*

El estudio EMARTRO, realizado en diferentes centros de Atención Primaria de casi toda España (N: 1.152), comparativo entre pacientes con y sin artrosis, y presentado en el 37º Congreso de

SEMERGEN en 2015 en Valencia; llegó entre otras, a las siguientes conclusiones:

a) Los pacientes artrósicos tienen el doble de probabilidad de sufrir otras enfermedades, en comparación con los no artrósicos de sus mismas características.
b) El 62 % de los pacientes artrósicos padece hipertensión arterial; el 58% dislipemia; el 23 % enfermedad vascular periférica venosa; el 22 % diabetes tipo 2; el 19 % reflujo esofágico y el 12 % osteoporosis.
c) Muchos pacientes artrósicos están polimedicados, sufren más ansiedad y depresión, y consumen más ansiolíticos y antidepresivos.
d) Más del 50 % de los pacientes con artrosis están mal controlados a nivel de dolor y de calidad de vida.

a) Paracetamol

En el estudio EMARTRO se observó que al menos el 30% de los enfermos toma AINE a pesar del elevado RCV que muchos de ellos presentan. También se encontró que más del 50% de los pacientes con artrosis están siendo tratados principalmente con paracetamol.

Este dato es especialmente relevante, porque el paracetamol, a pesar de estar considerado de elección en múltiples guías y consensos, "es ahora reconocido como menos eficaz de lo que se suponía y también menos seguro, incluso en relación con eventos adversos gastrointestinales (GI) y fallo multiorgánico".

En abril de 2016, el Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME) publicó una revisión sistemática de los riesgos del paracetamol: *"Al comparar los datos de los pacientes tratados con paracetamol respecto a los que no lo tomaron, se ha observado un aumento del riesgo de mortalidad (RR: 0.95-1.63); también de efectos adversos cardiovasculares (RR:1.19-1.68); gastrointestinales (RR: 1.11-1.49); y renales (disfunción glomerular) (RR: 1.40-2.19); lo que sugiere un considerable grado de toxicidad del paracetamol, en especial en dosis límite mantenidas".*

Recientemente, se ha publicado en la revista Lancet un meta-análisis de 74 ensayos aleatorios que incluía un total de 58.556 pacientes. Se consideraron 23 modalidades de tratamiento con siete AINE diferentes y paracetamol, todos ellos en diversas dosis y comparados con placebo. Entre las conclusiones del estudio, y en referencia a los resultados de paracetamol, los autores concluyen: *"Sobre la base de los datos disponibles, no vemos ningún papel para el paracetamol como agente único en el tratamiento de pacientes con artrosis, independientemente de la dosis".*

Conviene recordar que estos resultados se basan en muestras amplias de población, con características muy diversas. Que un fármaco no demuestre eficacia en un conjunto de 100 pacientes no significa que no sea eficaz en ninguno de ellos. Puede ser eficaz en algunos, ineficaz en otros y que, cuando se combinan los datos de todos, la conclusión global sea de ineficacia. Por lo tanto, si un paciente utiliza paracetamol y le resulta eficaz, no tiene que cambiar necesariamente su tratamiento. Pero si aún no ha empezado a tratarse, el paracetamol no es una buena primera opción porque lo más probable es que no le funcione.

Es importante advertir que los efectos adversos del paracetamol, como ocurre también con los AINE, dependen de la dosis y de la duración del tratamiento. En el caso de paracetamol, el margen terapéutico es muy estrecho y las dosis utilizadas en la actualidad (1 g cada 6-8 h) se acercan mucho al límite de la toxicidad; sería necesario disminuir las mismas, de modo que no sobrepasaran los 2-3 g. por día, evitando también su utilización continuada. Parece difícil dada la baja efectividad del fármaco en la artrosis, que lleva a sobredosis más frecuentes de lo esperado;

muchas veces por errores de los pacientes.

b) Antiinflamatorios

Tanto los pacientes como los médicos, consideran que son más efectivos que el paracetamol en el control del dolor y de la inflamación en la artrosis; pero está ampliamente demostrado que los AINE, tanto los clásicos como los COX 2 selectivos, presentan riesgos importantes a nivel cardiovascular, gastrointestinal, hepático y renal.

Todos ellos, aunque en distinto grado, además de sus efectos adversos gastrointestinales, hepáticos o renales, también interfieren en la acción de los fármacos utilizados para la hipertensión, aumentan el riesgo de IAM y/o de ICTUS y también aumentan el riesgo de hemorragia de algunos fármacos anticoagulantes utilizados en la fibrilación auricular crónica y en la prevención de accidentes trombóticos.

En un metaanálisis de la FDA publicado en Lancet en 2013, las conclusiones más importantes fueron: *"Todos los AINE, tanto los clásicos como los inhibidores selectivos de la COX2, tienen efectos adversos cardiovasculares y gastrointestinales. El RCV elevado de diclofenaco e ibuprofeno, es comparable al de los coxibs; mientras que el naproxeno es el AINE que se asocia con un menor RCV"* (tabla 2).

TABLA 2. METAANÁLISIS DE LA FDA. EFECTOS CV DE LOS AINES. THE LANCET 2013

AINE	RR de EVM (IC 95%)	P	RR de ECM (IC 95%)	P
Coxib	**1.37** (1.14-1.66)	0.0009	**1.76** (1.31-2.37)	0.0001
Diclofenaco	**1.41** (1.12-1.78)	0.0036	**1.70** (1.19-2.41)	0.0032
Ibuprofeno	**1.44** (0.89-2.33)	NS	**2.22** (1.10-4.48)	0.0253
Naproxeno	**0.93** (0.69-1.27)	NS	**0.84** (0.52-1.35)	NS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo, RR: Riesgo relativo, EVM: Evento vascular mayor, ECM: Evento cardíaco mayor, Coxib: Antiinflamatorio COX 2 selectivo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en un estudio de casos y controles realizado entre enero de 2001 y diciembre de 2007, publicado en *Journal of Thrombosis and Haemostasis* en mayo de 2015, encontró que algunos AINE elevaban el riesgo de ICTUS, sobre todo si se utilizan de forma prolongada, en dosis altas o en pacientes con riesgo cardiovascular elevado:

1. Diclofenaco: RR de ictus: OR = 1.53 (1.19-1.97), en dosis altas, tratamientos prolongados o en pacientes con alto RCV.
2. Aceclofenaco. RR de ictus: OR = 1.67 (1.05-2.679), en dosis alta, tratamientos prolongados o en pacientes con alto RCV.
3. El uso concomitante de aspirina no mostró una modificación significativa del efecto
4. Ibuprofeno, naproxeno y paracetamol no incrementan el riesgo de ictus.

En el meta-análisis de la FDA ya comentado en el apartado de paracetamol, y en el que se compararon 23 modalidades de tratamiento con diferentes dosis de AINE y paracetamol algunas de las conclusiones fueron:

"Diclofenaco 150 mg/día fue el AINE más eficaz para mejorar el dolor y la función en artrosis de cadera o de rodilla, y acetaminofén (paracetamol) fue menos eficaz y no debe utilizarse en este contexto. Otros fármacos utilizados con frecuencia como el celecoxib, el naproxeno o el

ibuprofeno tampoco tienen una eficacia significativa".

"Los AINES deben ser utilizados a corto plazo para tratar los episodios de dolor en la artrosis, porque probablemente los efectos secundarios superan los beneficios cuando se usan durante más tiempo. No se recomiendan como tratamientos a largo plazo".

"En cuanto a los tres que sí han demostrado eficacia en todos los pacientes (diclofenaco, rofecoxib y etoricoxib), sus beneficios deben evaluarse teniendo en cuenta sus posibles efectos perjudiciales, sobre todo a nivel cardiovascular".

Los comentaristas del estudio, sugirieron que: *"los pacientes podrían estar sufriendo innecesariamente los riesgos conocidos de los AINE y los inexistentes beneficios del paracetamol".*

"Tal vez hay que reconsiderar el uso de otras opciones analgésicas que se han descartado con el tiempo, como la dipirona", sostienen en un artículo de opinión publicado en el mismo número de The Lancet. "También el condroitín sulfato o la glucosamina podrían ser más seguros que el paracetamol y merecen un examen detenido. Sigue habiendo una necesidad crucial de encontrar nuevos analgésicos para la artrosis".

Debemos señalar, como dato llamativo, que el AINE que según diversos estudios presenta menor riesgo cardiovascular (naproxeno), es uno de los más lesivos a nivel gastrointestinal; y los que presentan menor riesgo gastrointestinal (los COX2 selectivos), son los que tienen mayor riesgo cardiovascular. También llama la atención, que el AINE que demostró mayor efectividad para mejorar el dolor y la función en artrosis de cadera o de rodilla, en el meta-análisis de la FDA (diclofenaco), es uno de los que más se asocian con el riesgo de ICTUS, y de eventos isquémicos cardíacos.

Los resultados de los estudios no significan que no se puedan utilizar los AINE en ningún caso. La evidencia demuestra que son más efectivos que paracetamol, pero deben utilizarse en menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible; y solo si son absolutamente necesarios y no existe contraindicación (anexos 1 y 2).

En la actualidad, desafortunadamente, la tendencia es utilizar los AINE durante un tiempo prolongado (incluso muchas veces de forma crónica) y en dosis más altas de las aconsejables. Por ejemplo ibuprofeno, el AINE más utilizado, se prescribe en nuestro medio en dosis de 600 mg / 8 h, cuando no debería exceder de 400 mg por dosis, o de 1.200 mg al día.

En 2015, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), hizo unas recomendaciones a los profesionales sanitarios, después de una revisión europea sobre el riesgo cardiovascular de ibuprofeno y dexibuprofeno:

- *"No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association - NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular".*
- *"No existe riesgo de infarto o trombosis arterial con el uso ocasional de ibuprofeno o si se toman al día 1.200 mg o menos".*
- *"Como con cualquier antiinflamatorio, hay que utilizar la dosis más baja que permita controlar los síntomas del paciente; y usar ibuprofeno durante el menor tiempo posible".*

Los AINE tópicos son una alternativa a la vía sistémica; tienen todos un pico inferior de

concentración en plasma y por lo tanto, menos eventos adversos sistémicos. Algunos estudios han encontrado que esta forma de aplicación parece ser tan eficaz, a corto plazo, como la administración oral de una dosis completa de AINE; pero no se ha evaluado su eficacia a largo plazo.

También puede ser una alternativa la capsaicina tópica, pero presenta efectos locales muy molestos, por lo que hay que proteger los ojos y las mucosas, y hay que esperar 3-4 semanas para lograr su efecto analgésico completo.

Entre los tratamientos farmacológicos, las infiltraciones de corticoides o de ácido hialurónico dentro de las articulaciones pueden resultar eficaces, y a veces necesarias para aliviar el dolor. Su efecto se mantiene durante algunos meses.

c) Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Una gran mayoría de los pacientes que toman analgésicos o AINE para el tratamiento de la artrosis, toman también algún IBP. Se calcula que en cerca del 75 % de los casos lo hacen sin una indicación adecuada. Deberían reservarse para asociar a un AINE, solo en los casos en los que este sea imprescindible, en pacientes en los que exista algún factor de riesgo gastrointestinal (edad avanzada, antecedentes de hemorragia digestiva, uso concomitante de anticoagulantes, etc.); o mejor, como tratamiento específico del reflujo gastroesofágico.

Hasta ahora, se consideraban siempre beneficiosos porque son “protectores gástricos”, pero estudios recientes han vinculado la toma crónica de los IBP con un aumento del 20 al 50% en el riesgo de enfermedad renal crónica. También se han relacionado con la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo; y con el aumento del RR de IAM.

En junio de 2015 en un estudio sobre el uso de IBP y riesgo de IAM en la población general, publicado en *PLoS One*, *“se observó que los IBP pueden afectar negativamente a la función vascular. Los pacientes que tomaban IBP en general, presentaron un incremento en el RR de IAM del 16%. Para omeprazol en concreto, el aumento del riesgo fue del 26%”.*

Recientemente, un nuevo estudio sugiere que el uso crónico de esomeprazol, otro IBP, acelera el envejecimiento de las células endoteliales, al deteriorar la capacidad de generar ácido de los lisosomas, en las células vasculares.

“Los médicos han estado pensando que estos fármacos son específicos para la bomba de ácido en el estómago. Lo que hemos encontrado es que se ven afectadas otras bombas de ácido y esto causa daño en las proteínas y hace que las células endoteliales envejezcan más rápido”.

Este estudio proporciona un mecanismo unificador que podría explicar el mayor riesgo de ataque cardíaco, de problemas renales y de demencia: *“la exposición crónica a concentraciones clínicamente relevantes de esomeprazol acelera el envejecimiento endotelial; deteriora la función lisosomal y la proteostasis, y provoca un aumento en el estrés oxidativo, disfunción endotelial y envejecimiento, al reducir la longitud de los telómeros. La salud de los vasos sanguíneos es necesaria para el normal funcionamiento del corazón, el cerebro y los riñones. Daños en el revestimiento de los vasos sanguíneos podrían conducir a ataques cardíacos, demencia e insuficiencia renal”.*

“Los médicos deben ser más cautelosos en la prescripción de estas drogas, y a menos que se indique lo contrario, deben considerar usar sólo los IBP a corto plazo para el alivio de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), puesto que ahora tenemos una

explicación para la evidencia observacional consistente de mayor RCV".

Un estudio publicado en *Jama Neurology* en febrero de 2016, realizado en 74.000 personas mayores de 75 años, entre 2004 y 2011, establece una asociación entre el uso regular de IBP por los pacientes de > 75 años y el riesgo de demencia: *"Las personas con > 75 años que toman algún IBP con regularidad, presentan un aumento del 44 % en el riesgo de demencia, en comparación con las personas de la misma edad que no utilizan esos fármacos"*. El estudio establece una asociación, no una relación de causa-efecto; para ello hacen falta otros estudios clínicos prospectivos. Los autores reconocen que: *"No sabemos lo que está causando que el cerebro se deteriore. Hasta que sepamos esto, no hay razón para que las personas que están tomando los IBP, dejen de tomar esos agentes si están indicados y son necesarios".*

En algunos estudios anteriores se ha relacionado también el otro tipo de antiácidos, los bloqueadores H2, con un mayor riesgo de demencia. *"Hasta que se demuestre esa relación, se recomienda que para tratar el reflujo ácido los pacientes utilicen los IBP y se mantengan alejados de los bloqueadores H2".*

d) Opioides

Los opioides pueden provocar adicción y además presentan efectos secundarios frecuentes, muy molestos y a veces peligrosos (náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia). Uno de cada tres pacientes abandona los opioides de forma espontánea, generalmente al inicio del tratamiento.

También pueden producir interacciones graves con otros muchos medicamentos; como el *síndrome serotoninérgico* (agitación, alucinaciones, taquicardia, fiebre, rigidez, problemas de coordinación), que puede aparecer cuando un opioide (fentanilo, tramadol u otros) interactúa con algunos antidepresivos y antimigrañosos, provocando una grave reacción del sistema nervioso central, por acumulación de niveles altos de serotonina en el cerebro, que tienen efectos tóxicos.

Además, los opioides no han demostrado de forma concluyente su efectividad en el tratamiento del dolor crónico no oncológico; y cada vez es más evidente que pueden ser peligrosos a nivel cardiovascular, sobre todo cuando se utilizan de forma prolongada.

En un estudio de más de 45.000 prescripciones, Wayne A. Ray, de la Universidad de Tennessee y sus colegas encontraron que el uso de opioides de acción prolongada se asoció con un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas. El riesgo se incrementó más de cuatro veces en los primeros 30 días de tratamiento.

Los investigadores examinaron datos sobre pacientes con dolor crónico no canceroso que fueron tratados entre 1999 y 2012, y que no recibían cuidados paliativos. El RR de mortalidad con los opioides de acción prolongada fue de 1.64, con un exceso de 68 muertes por 10.000 personas/año. Y muy importante: el riesgo de muerte fue mayor durante los primeros 30 días después de comenzar la terapia, en una proporción de riesgo de 4.16, con un exceso de 200 muertes por 10.000 personas/año.

"Las dosis de opioides que utilizamos actualmente son muy elevadas (generalmente equivalentes a 50 mg de morfina); y a menos que podamos encontrar una manera de utilizar un opioide de acción prolongada a una dosis más baja, debemos evitar su prescripción".

En un estudio de casos y controles, publicado en 2015 en la revista *Ann Rheum Dis*, se incluyeron 5.663 casos de artrosis clínicamente diagnosticada (según códigos ICD10) y 16.989 controles, del Banco de Datos de Atención Primaria, de más 5 millones de personas en Cataluña (SIDIAP): *"Se*

encontró un riesgo significativamente mayor (1,10. IC del 95%: 1.01 a 1,19) de eventos isquémicos cardíacos (CIE), relacionado con el uso de AINE no selectivos, en particular diclofenaco (1,16. IC del 95 %: 1,07 a 1,25) y naproxeno (1.14. IC del 95 %: 1.01 a 1,29). También se encontró un mayor riesgo en los pacientes tratados con analgésicos opioides (1.13. IC del 95%: 1.04 a 1,24). Los SYSADOA, el paracetamol y el metamizol no demostraron ninguna asociación significativa con la aparición de CIE".

"En pacientes con osteoartritis, los AINE no selectivos (diclofenaco, naproxeno) y los analgésicos opioides se asocian a un mayor riesgo de eventos isquémicos cardíacos. Esto se debe considerar para el manejo de los pacientes con artrosis, que presenten un perfil de riesgo cardiovascular elevado".

La prescripción de opioides de acción prolongada para el dolor crónico no oncológico, en comparación con anticonvulsivos o antidepresivos tricíclicos: *"se asoció con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas, incluyendo las muertes por causas distintas a la sobredosis, con una diferencia de riesgo absoluto modesto. Estos resultados deben considerarse al evaluar los daños y beneficios del tratamiento".*

Los opioides deben reservarse para pacientes seleccionados con dolor refractario, cuando fracasan otros fármacos o están contraindicados, y en pacientes en los que no es posible la cirugía.

e) SYSADOA

Todavía persiste cierta polémica sobre la efectividad de los SYSADOA en el tratamiento de la artrosis, pero en lo que coinciden la mayoría de los estudios es en su perfil de seguridad; porque son medicamentos bien tolerados, no presentan efectos secundarios apreciables, y no tienen interacciones significativas; lo que es muy importante en los pacientes artrósicos, generalmente de edad avanzada, polimedicados y con frecuentes comorbilidades, sobre todo cardiovasculares.

Según el estudio MOVES, un ensayo clínico de no inferioridad, realizado para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de condroitín sulfato y glucosamina frente a celecoxib en 606 pacientes afectos de artrosis de rodilla; y publicado en enero de 2015 en la revista *Annals of de Rheumatic Diseases* concluye que: *"Los fármacos analgésicos de acción lenta (SYSADOA), son eficaces en el control del dolor y la limitación funcional de la artrosis de rodilla. La combinación de condroitin sulfato y glucosamina consiguió una reducción del 50% en el dolor y la capacidad funcional, muy similares a celecoxib al cabo de 6 meses".*

El estudio MOVES se realizó en 42 centros de 4 países europeos (Alemania, Francia, Polonia y España), con el fin de confirmar en Europa los resultados favorables ya obtenidos en el estudio GAIT con la combinación de condroitin sulfato más glucosamina, especialmente en pacientes con artrosis de rodilla y con dolor moderado a grave. El estudio GAIT se publicó en 2006 en The New *England Journal of Medicine*.

El efecto clínico de los SYSADOA se alcanza lentamente pero llega a igualar al de los AINE; y permanece durante 2 ó 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Precisamente porque son fármacos de acción lenta, los beneficios de condroitín sulfato y glucosamina, no se pueden ver en estudios a corto plazo. Pero merecen un examen detenido, porque sigue habiendo una necesidad crucial de encontrar nuevos tratamientos para la artrosis.

En enero de 2015, la Cochrane Library publicó una revisión de 43 estudios clínicos aleatorizados,

que incluían más de 4.000 pacientes tratados con condroitin sulfato. Los resultados de la revisión revelaron que el condroitín sulfato, sólo o en combinación con glucosamina, es superior a placebo en la mejora del dolor y la capacidad funcional; y sobre todo, aporta ventajas evidentes de seguridad.

El estudio MOSAIC, presentado en los congresos anuales del *American College of Rheumatology* (ACR) en 2015, de la *Sociedad Española de Reumatología* (SER) en 2015, y de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) en 2016; comparó condroitin sulfato con celecoxib. Fue un ensayo llevado a cabo en cinco centros de Québec (Canadá), en el que han participado 194 pacientes con artrosis de rodilla, con inflamación (sinovitis) y dolor moderado. Aporta evidencias de la eficacia sintomática y a nivel estructural de condroitín sulfato para el tratamiento de la gonartrosis, lo que se comprobó mediante pruebas de resonancia magnética cuantitativa (RMc), que demostraron que la evolución de la enfermedad era más lenta en los pacientes tratados con condroitín sulfato que en los pacientes tratados con celecoxib, en los que fue menor la pérdida de volumen de cartílago a partir del primer año de tratamiento.

Estos datos, como subraya el autor principal del estudio: *"prueban que el condroitín sulfato puede frenar el avance de la artrosis a largo plazo, por lo que tiene un efecto modificador de la enfermedad. El condroitín, presenta dos ventajas adicionales con respecto al antiinflamatorio: ejerce un efecto protector sobre la articulación, y tiene un mejor perfil de seguridad; algo imprescindible para enfermedades crónicas como la artrosis, que requieren tomar medicación durante largos períodos de tiempo".*

La artrosis es una enfermedad inflamatoria crónica, que no puede tratarse sólo en sus fases agudas. Estamos ante pacientes de *edad avanzada*, con *comorbilidades frecuentes* y generalmente *polimedicados*; por eso, es importante optar por tratamientos como el condroitín sulfato, que actúen sobre los síntomas y sobre la progresión de la enfermedad desde sus primeras fases, y que sean muy seguros.

Los SYSADOA son fármacos seguros, porque no se asocian con la aparición de efectos adversos importantes, ni presentan interacciones significativas. Además, disminuyen el consumo de otros fármacos como los AINE y gastroprotectores, que sí pueden incrementar el riesgo cardiovascular. Su pequeña pero significativa capacidad de modificar el deterioro del cartílago, retrasa la necesidad de prótesis de rodilla en muchos pacientes. Por todo ello, deben formar parte del tratamiento de fondo de la artrosis; sobre todo en los pacientes mayores con comorbilidades, con riesgo cardiovascular, gastrointestinal, renal o hepático; y también en los pacientes polimedicados, sobre todo en los que necesiten tratamientos prolongados.

Está claro que deben realizarse más estudios que confirmen las propiedades de los SYSADOA sobre los síntomas, sobre la evolución de la artrosis y sobre su efecto antiinflamatorio. Por ejemplo, a nivel experimental y en relación con sus efectos sobre la inflamación, un estudio reciente publicado on-line en diciembre de 2015 por la revista *Atherosclerosis*, concluye: *"El condroitin sulfato interfiere en la activación proinflamatoria de los monocitos y las células endoteliales impulsada por el TNF-a; por lo que reduce la propagación de la inflamación y evita la formación de placas ateroescleróticas en ratones obesos".*

3.2. Patologías digestivas

El arsenal terapéutico de que disponemos en la actualidad para tratar la artrosis, ocasiona con frecuencia efectos indeseables o complicaciones que nos obliga a su conocimiento y a prevenir su aparición. Pretendemos disminuir la variabilidad de la práctica clínica, en cuanto a la protección gástrica, en relación a la indicación de la toma de fármacos para abordar la artrosis. Esto hará que identifiquemos las diferentes situaciones en las que se nos puede plantear recurrir o no a la prescripción de estos fármacos.

Diferentes guías han optado por clasificar la pertinencia de utilizar protección gástrica, teniendo en cuenta factores como la edad, factores de riesgo de HDA o de úlcera péptica, duración del tratamiento, polimedicación o consumo de fármacos potencialmente gastrolesivos como AINE, analgésicos no AINE y otras terapias.

Los fármacos que por excelencia ocasionan el mayor número de HDA y ulcus gastroduodenal, así como diferentes grados de hemorragias intestinales son el AAS y los AINE. Son principalmente con los que debemos establecer nuestra actuación preventiva. Para este objetivo, los más consumidos son los IBP y entre ellos el más representativo con diferencia, en la protección gastroduodenal es el omeprazol.

Es necesario prescribirlo solo cuando realmente está indicado. Se calcula que el 75% de las prescripciones de este y de los IBP en general son inadecuadas y que su uso indebido podría tener consecuencias negativas para la salud.

Hay estudios que vinculan el aumento del 20 al 50% del riesgo de padecer enfermedad renal crónica con el consumo continuado de IBP. Asímismo se le relaciona con casos de deterioro cognitivo y aumento del riesgo relativo de IAM.

Los pacientes con más de 75 años que toman con asiduidad IBP presentan un aumento del 44% de riesgo de padecer demencia, si los comparamos con aquellos de la misma edad que no los utilizan.

También encontramos estudios que asocian la utilización de IBP con el incremento del riesgo relativo de IAM del 16%. Concretamente en el caso del omeprazol alcanzaba el 26%.

Aún así no podemos olvidar que la mejor gastroprotección la facilitan los IBP. Su aparición en el mercado supuso un antes y un después en este sentido. Los fármacos a nivel gástrico, en general, pueden producir intolerancia o lesión (úlcera péptica/ hemorragia digestiva). Y está consensuado que" sin ácido no hay úlcera" (aforismo de K. Swartz).

Los medicamentos principalmente responsables de estas complicaciones, en el tratamiento de la artrosis, son AAS y AINE.

Para proporcionar una protección segura debemos recurrir a estos IBP ya que son los únicos que garantizan un pH por encima de 3 durante más de 16 horas. Los anti H2 no logran esta cobertura a nivel gástrico aunque sí protegen a nivel duodenal.

Desde el punto de vista del gasto sanitario son muy rentables si la prescripción fuera la adecuada.

Para ello, queda a continuación reflejada esta actuación con un alto grado de evidencia en relación con las características del paciente:

- Pacientes menores de 60 años sin factores de riesgo de úlcera gástrica, asintomáticos que precisen un tratamiento con AINE en patología aguda, no se asocia IBP. Grado de recomendación A.
- Pacientes menores de 60 años con alto riesgo de aparición de ulcus o HDA en tratamiento con AINE se aconseja utilizar IBP. Grado de recomendación A.
- Pacientes menores de 60 años en tratamiento crónico con AINE sin síntomas digestivos ni factores de riesgo gástricos que tengan que tomar AINE de forma crónica, no se asocia IBP. Grado de recomendación A.
- Pacientes menores de 60 años en tratamiento crónico con AINE con factores de riesgo de HDA se propone utilizar IBP en este caso. Grado de recomendación B.
- Paciente mayor de 60 años en tratamiento agudo con AINE, se propone asociar IBP. Grado de recomendación B.
- Pacientes mayores de 60 años sin síntomas digestivos ni antecedentes ulcerosos en tratamiento con AAS a los que se les prescriba inhibidores COX-2 de forma aguda simultáneamente es conveniente asociar IBP. Grado de recomendación A.
- Pacientes mayores de 60 años sin síntomas ni antecedentes de patología péptica en tratamiento con anticoagulantes, a los que se paute inhibidores COX-2 al mismo tiempo de forma aguda es conveniente asociar IBP. Grado de recomendación C.
- Pacientes mayores de 60 años a los que se les prescribe AINE de forma prolongada y a dosis elevadas, se recomienda asociar IBP. Grado de recomendación A.
- Pacientes mayores de 60 años con antecedentes personales de HDA que precisen un inhibidor COX-2 de forma crónica, les prescribimos IBP. Grado de recomendación A.
- En general se recomienda prescribir AINE o inhibidor cox-2 a la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible. Grado de recomendación A.
- Pacientes en tratamiento con analgésicos no AINE como paracetamol no se recomienda gastroprotección a dosis de hasta 4g/día. Grado de recomendación A.
- Pacientes que tengan asociado tratamiento de AINE junto a paracetamol se aconseja realizar la protección que esté indicada para el uso de AINE, no teniendo en cuenta la dosis de paracetamol. Grado de recomendación C.
- Pacientes que tengan asociado tratamiento con COX-2 junto a paracetamol se recomienda realizar la gastroprotección que esté aconsejada para el uso de COX-2 sin tener en cuenta la dosis de paracetamol. Grado de recomendación C.
- Pacientes en tratamiento con metamizol presentan un mínimo incremento del riesgo de HDA por lo que se podría indicar gastroprotección con IBP en pacientes de alto riesgo. En terapias con tramadol o propifenazona no es preciso. Grado de recomendación C.
- Pacientes en tratamiento concomitante de AINE con antiagregantes se recomienda gastroprotección. Grado de recomendación A.
- Pacientes en tratamiento concomitante de AINE con anticoagulantes se aconseja gastroprotección. Grado de recomendación B.

Gastroprotección en el paciente de edad avanzada

Es obligado hacer referencia a estos pacientes cuyo número seguirá aumentando y requieren actuaciones específicas. A pesar de los fármacos disponibles para la prevención de HDA por úlcera gástrica, la mortalidad y los ingresos hospitalarios, en estos tramos etarios siguen siendo elevados. Presentan una tasa alta de comorbilidades, lo que supone uno de los factores de riesgo más importantes de hemorragia digestiva por necesitar del consumo de fármacos gastrolesivos.

Es aconsejable investigar y en su caso erradicar el Helicobacter pylori, antes de instaurar un tratamiento protector. Aunque esto, como puede suponerse, no es suficiente para evitar el riesgo.

Los AINE deben evitarse. Si fuese necesaria su prescripción, esta debe acompañarse siempre

de IBP. Más de la mitad de estos enfermos no tienen gastroprotección adecuada o la han abandonado. La mala adherencia al tratamiento, bastante frecuente en estas edades, debido a múltiples causas, aumentó la presentación de efectos adversos.

Pacientes polimedicados

No implica necesariamente la prescripción de protección gástrica. Va a depender del tipo de fármacos que componen el tratamiento de cada paciente. Se aplicará lo descrito hasta ahora respecto al riesgo del consumo de cada producto, su asociación con otros que comporten riesgo, los antecedentes de patología previa y la edad.

Evidencias en cuanto a la gastroprotección

Pacientes sin antecedentes previos de úlcera péptica: IBP, famotidina y misoprostol han demostrado su eficacia disminuyendo el riesgo de gastropatía por toma de AINE. La ranitidina solo lo ha hecho a nivel de ulcus duodenal pero no de ulcus gástrico.

Pacientes con antecedentes de úlcera péptica: IBP, misoprostol y anti- H2 han demostrado su eficacia aunque la protección que ofrecen los IBP es superior al de los anti-H2. El misoprostol provoca diarrea. Todo lo cual convierte a los IBP como el tratamiento de primera elección. La asociación de AINE e IBP (omeprazol) es la opción más coste-efectiva y la más recomendada.

Recomendaciones generales

1. Evaluar en primer lugar el uso de analgésicos puros
2. Evitar el decúbito inmediatamente después de la toma de fármacos
3. Valorar la necesidad de incluir AINE en el tratamiento de artrosis. Si así fuera, utilizar solo uno, incluida la vía tópica
4. Escoger siempre los AINE menos gastrolesivos
5. Utilizar la mínima dosis posible (reacción adversa dosis- dependiente)
6. Instaurar el tratamiento el mínimo tiempo posible
7. Protección gástrica a pacientes de alto riesgo.

Hay que tener en cuenta la conveniencia, en caso de tener que utilizar los AINE de que recurramos a los menos gastrolesivos y por tanto con menos riesgo relativo de HDA, que se resume a continuación:

Aceclofenaco	1, 4 (0,6-3,3)
Ibuprofeno	3, 1 (2,0-4,9)
Diclofenaco	3, 7 (2,6-5,4)
Dexketoprofeno	4, 9 (1,7-13,9)
Meloxicam	5, 7 (2,2-15,0)
Ácido Acetilsalicílico	8, 0 (6,7-9,6)
Ketoprofeno	10, 0 (3,9-25,8)
Indometacina	10, 0 (4,4-22,6)
Naproxeno	10, 0 (5,7-17,6)
Piroxicam	15, 5 (10,0-24,2)
Ketorolaco	24, 7 (8,0-77,0)

Pacientes en tratamiento con clopidogrel

Muchos de ellos presentan patología artrósica y por eso hacemos mención expresa. Cada vez son más los estudios que informan de que los IBP pueden reducir la actividad antiagregante de clopidogrel, lo que conllevaría un mayor riesgo de presentación de accidentes trombóticos, principalmente reinfarto o cuadros recurrentes de síndrome coronario agudo. Dicha interacción parece tener su origen en la reducción de la transformación de clopidogrel en su metabolito activo mediante la inhibición de la isoenzima CYP2C19 del citocromo P450.

Dentro de los IBP, el uso de omeprazol es el que supone más riesgo.

Pacientes tratados con COX-2 vs AINE

Se ha demostrado menor riesgo de lesión gástrica de hasta un 50-70% en los pacientes que toman COX-2 en relación a aquellos que consumen AINE. Pero debe ponderarse la decisión de tratar la artrosis con COX-2 en función de cada caso ya que aumentan el riesgo de accidentes vasculares no mortales.

Pacientes tratados con SYSADOA

Dado que forman parte del cartílago articular no sorprende que sean considerados seguros.

Diferentes estudios y ensayos han demostrado que la tolerabilidad del condroitin sulfato es igual a placebo. Los principales datos disponibles en cuanto a seguridad se basan en aquellos aprobados por la FDA.

El mismo comportamiento ha visto la luz en lo que se refiere al sulfato de glucosamina. El metaanálisis de ROVATI habla de eficacia y seguridad. La GUIA EULAR así lo manifiesta con un nivel de evidencia 1A. Igualmente lo hace el estudio GUIDE.

La diacerina se asocia con trastornos gastrointestinales comunes, como heces blandas y diarrea pero, según la ESCEO, el balance riesgo- beneficio sigue siendo positivo en el tratamiento sintomático de la artrosis de cadera y rodilla.

Muchos son los diferentes estudios realizados con la asociación de condroitin sulfato y glucosamina evidenciando un elevado perfil de seguridad.

Todo esto indica que en principio, no se recomendaría gastroprotección salvo que otras circunstancias o patologías concomitantes del paciente lo sugieran.

3.3. Patologías hepáticas

El metabolismo y la eliminación de la mayoría de los analgésicos, incluyendo paracetamol AINE y opioides, puede verse afectada en pacientes con enfermedad hepática o renal, lo que provoca acumulación del fármaco y aumento de los efectos secundarios.

Las enfermedades hepáticas y renales alteran la farmacocinética; pero los fármacos por sí mismos, cuando se utilizan en dosis altas o durante un tiempo prolongado, pueden también alterar la función de estos órganos.

En nuestro medio, no es raro encontrar pacientes con artrosis, que para el tratamiento de su

dolor consumen a diario 4 gramos ó más de paracetamol y/o por encima de los 1.800 mg de ibuprofeno, dosis claramente más altas de las recomendadas (no deberían superar los 2-3 gramos de paracetamol ó 1.200 mg de ibuprofeno al día). Además, tampoco es infrecuente encontrar pacientes que utilizan estos fármacos de forma continuada, durante meses o incluso durante años.

La elección de un tratamiento analgésico en los pacientes con enfermedad hepática no es una decisión sencilla. No hay un marcador o una prueba que permita valorar el grado de afectación y que sirva de guía para seleccionar el fármaco o la dosis más adecuada. La toxicidad hepática del paracetamol dependiente de la dosis es conocida y, a pesar de ello, hay pocos estudios sobre su cinética y sus efectos en pacientes con cirrosis. Los resultados de los estudios indican que en esta población el aclaramiento hepático es menor, y que es posible alcanzar concentraciones terapéuticas con dosis más bajas.

Ya en 2006, en un ensayo clínico se observó que un 50% de los voluntarios sanos que tomaron dosis de 4 g/día durante 14 días, presentaron un aumento de las transaminasas superior a 2 veces los valores normales, un 38% superior a 3 veces los valores normales, y un 23% superior a 5 veces los valores normales.

El riesgo de hepatotoxicidad fue similar entre los que tomaban paracetamol solo o combinado con opioides, y superior al de los tratados con placebo. Cabe destacar que los participantes no ingerían alcohol y no tenían enfermedades hepáticas previas.

Estos hallazgos indican que el paracetamol tiene un margen terapéutico estrecho y que el uso crónico puede provocar una lesión hepática subclínica, con más frecuencia de lo que se pensaba; pero no queda claro si justifican una reducción de la dosis máxima diaria recomendada.

En la ficha técnica de la mayoría de las especialidades farmacéuticas que contienen paracetamol, comercializadas en España, se contraindica su uso en pacientes con hepatopatía, con o sin insuficiencia hepática. También se añade como contraindicación la hepatitis viral, porque aumenta el riesgo de hepatotoxicidad. En algunos países como EE.UU. no se contraindica de forma absoluta; aunque se señala un posible aumento de riesgo y se aconseja a los pacientes con hepatopatía que antes de tomar paracetamol consulten con el médico.

A pesar de estas consideraciones, el paracetamol es el analgésico inicial más recomendable en los pacientes con cirrosis hepática, siempre que no se utilice en dosis elevadas, de forma prolongada, ni en pacientes con alto consumo de alcohol. La asociación estadounidense para el estudio de las enfermedades del hígado (AASLD), apoya su uso frente a otros analgésicos, como los AINE, en los pacientes con enfermedades hepáticas graves, porque los AINE pueden provocar retención de sodio y precipitar una insuficiencia renal.

En pacientes con cirrosis que no están consumiendo alcohol activamente, la mayoría de los autores recomiendan no más de 2 a 3 gramos de paracetamol por día para mantenerse por debajo de los niveles de toxicidad, que como sabemos, en el caso de paracetamol no son muy amplios. En los pacientes que consumen alcohol de forma continuada, el paracetamol no debería ser prescrito; solo en caso de auténtica necesidad y en dosis ocasionales que nunca deberían superar los 2 gramos.

En una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos aleatorios controlados con placebo, sobre la eficacia y seguridad del paracetamol para el dolor de espalda y de osteoartritis, publicada en marzo de 2015 en la revista *British Medical Journal;* los autores concluyen que su estudio apoya reconsiderar la recomendación de paracetamol en las guías de práctica clínica, para los pacientes que sufren dolor de espalda baja o que tienen artrosis:

- *"Nuestros resultados proporcionan evidencia de "alta calidad" de que el paracetamol no proporciona un efecto clínicamente importante a corto plazo en el tratamiento del dolor vertebral y de la artrosis. Su efecto a largo plazo sigue siendo desconocido; aunque es probable que un tratamiento prolongado con paracetamol no sea recomendable. El paracetamol ha demostrado tener efectos negativos sobre la función hepática. Encontramos un mayor riesgo de resultados anormales en las pruebas de función hepática en los pacientes que toman paracetamol: casi cuatro veces más probabilidades de tener resultados anormales en pruebas de función hepática en los participantes que tomaron paracetamol, en comparación con los participantes que tomaron placebo; aunque las implicaciones clínicas de esto son inciertas".*

En octubre de 2014 se publicó en la revista Reumatología Clinica el consenso elaborado por expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). En relación con el uso de AINE en pacientes con patología hepática, sus conclusiones más importantes fueron:

- "En pacientes tratados con AINE la toxicidad hepática grave es rara, por lo que no se recomiendan medidas especiales de monitorización. Aunque se han descrito hepatitis tóxicas por AINE e incluso casos de hepatitis grave y muerte, estos casos son excepcionales y no existe un sistema de monitorización que permita determinar qué pacientes presentarán una reacción adversa hepática grave. Las elevaciones transitorias de las transaminasas, aunque son frecuentes, en la mayoría de los casos no progresan".

- *"El riesgo de toxicidad hepática es significativamente mayor con diclofenaco que con el resto de AINE: un análisis de 41 estudios mostró una incidencia de efectos adversos hepáticos del 1,1% para celecoxib, del 4,2% para diclofenaco, del 1,5% para ibuprofeno y del 0,9% para placebo".*

- *"En pacientes con hepatopatía crónica y cirrosis se recomienda evitar el uso de AINE, porque se han relacionado con aumento en la aparición de hemorragia por varices esofágicas; y se ha relacionado también con deterioro de la función renal, tanto en cirrosis compensadas como descompensadas. Además, en los pacientes con hipertensión portal, el riesgo de hemorragia gastrointestinal por AINE se añade al que tienen los pacientes por sus varices esofágicas".*

- *"En pacientes con cirrosis, si resulta totalmente indispensable el tratamiento con un AINE, se recomienda el uso de un COXIB y durante el menor periodo de tiempo posible. Un estudio en 28 pacientes con cirrosis y ascitis evaluó el efecto de celecoxib 200 mg, naproxeno 500 mg, y placebo, sobre la función renal y la agregación plaquetaria. Ni celecoxib ni placebo indujeron cambios en la función renal o plaquetaria. Por el contrario, el naproxeno indujo una reducción marcada del filtrado glomerular, del flujo plasmático renal y de la diuresis, junto con un significativo efecto antiagregante". (anexo 1).*

Los AINE que más claramente se han relacionado con la aparición de un daño hepático grave, son: indometacina, sulindaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam; a ellos hay que añadir aspirina y paracetamol, de forma de la dosis dependiente.

Con otros analgésicos como los opioides, la mayoría de los estudios de cinética farmacológica disponibles, indican que en pacientes que presentan insuficiencia hepática hay un aumento de la biodisponibilidad y una disminución de la eliminación; por lo tanto, hay que ser cautos con su administración en estos enfermos, especialmente por el riesgo de sedación y de depresión respiratoria: utilizarlos solo en pacientes seleccionados, que no respondan a otros tratamientos (o que estén contraindicados); usarlos de forma ocasional si es posible; y titulando las dosis, que

lógicamente serán menores de las habituales en otros pacientes.

En la práctica clínica, para tratar a los pacientes con dolores intensos, pueden utilizarse los opioides cuando fracasa el tratamiento con paracetamol, pero a dosis ajustadas; es decir, con una reducción de la dosis o una prolongación de los intervalos de dosificación, y con un seguimiento atento de los pacientes.

El condroitín sulfato cuando se utiliza solo, no se ha asociado hasta el momento con ningún efecto adverso hepático grave. Junto con glucosamina, y solo en casos aislados, se han comunicado molestias intestinales tipo dispepsia, diarrea leve o cefalea; y en la literatura, se cita algún caso de elevación transitoria de transaminasas sin demostración clara de causalidad.

3.4. Artrosis y riesgo renal

Según el estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), el 10% de la población española presenta algún grado de enfermedad renal crónica; así, se estima que la prevalencia de enfermedad renal en estadíos elevados es superior al 21% en pacientes de más de 64 años, sin considerar a aquellos pacientes no diagnosticados o con enfermedad renal oculta.

La edad supone el principal factor de riesgo para desarrollar enfermedad renal, lo que hace suponer que la mayoría de los pacientes con artrosis, (dada igualmente su prevalencia elevada en pacientes mayores,) presenten un deterioro leve- moderado renal.

Este deterioro renal asociado a artrosis que presentan nuestros pacientes mayores va a requerir cuando menos un ajuste en el tratamiento de fármacos analgésicos y antiinflamatorios (AINE) que no agrave la situación de deterioro renal ya existente.

De los fármacos empleados en la artrosis, fundamentalmente AINE, se ha establecido de forma notoria su riesgo digestivo y cardiovascular, aunque poco se comenta de la toxicidad renal que pudieran presentar, existiendo poca evidencia científica al respecto.

Es importante comentar de entrada la necesidad de verificar la función renal antes de la prescripción de medicamentos nefrotóxicos y asumir que el paciente con artrosis presenta una alta comorbilidad cardiovascular como se ha comentado ya en el estudio EMARTRO, lo que a su vez condicionaría un mayor deterioro renal independientemente de la edad avanzada.

a) AINE

La nefrotoxicidad inducida por AINE es achacable a la inhibición de las prostaglandinas generadas por acción de la COX-1 cuya misión es dilatar la vascularización, disminuir la resistencia vascular renal y aumentar la perfusión del órgano. Por tanto al inhibir las COX-1 se va a producir una disminución de la perfusión renal que conduciría básicamente a vasoconstricción renal, isquemia, disminución del filtrado glomerular y a veces fracaso renal agudo. Secundariamente, los AINE y en especial en pacientes mayores podrían condicionar la retención de sodio y agua, e hiperkalemia.

Los pacientes con mayor predisposición a un fallo renal inducido por AINE son aquellos que presentan enfermedad renal preestablecida, insuficiencia cardíaca o pacientes con hipovolemia o hipoalbuminemia. Igualmente las afecciones renales derivadas de los AINE son más frecuentes en pacientes con tratamiento de larga duración

El siguiente cuadro especifica las alteraciones a nivel renal que podrían inducir los AINE:

- Retención de sodio con aparición de edemas
- Incremento de la presión arterial de 5 a 10 mmhg
- Disminución del filtrado glomerular
- Hiperkalemia
- Nefritis intersticial
- Necrosis papilar
- Síndrome nefrótico
- Insuficiencia renal aguda reversible
- Agravamiento de la enfermedad renal crónica

En relación al tipo de AINE, indometacina sería el más lesivo al inhibir de forma más potente las prostaglandinas renales, aunque ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco podrían igualmente desencadenar cuadros de insuficiencia renal aguda. No hay diferencias entre los inhibidores de la COX-2 y los AINE clásicos

La Agencia Española del Medicamento incluye una tabla sobre los fármacos a emplear en la insuficiencia renal. En relación a AINE se deberían evitar si hay deterioro renal moderado a grave.

En caso de requerir AINE se debería utilizar durante poco tiempo, a la menor dosis eficaz posible y aquellos que presenten vida media corta.

Existen por tanto una serie de factores de riesgo que habría que considerar antes de prescribir AINE y que anularían su indicación o limitarían su uso:

- Enfermedad renal activa o insuficiencia renal crónica
- Pacientes en tratamiento con diuréticos y/o IECA
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Cirrosis hepática
- Síndrome nefrótico
- Hipertensión no controlada
- Hipovolemia
- Síndrome nefrótico
- Diabetes
- Edad avanzada

Es necesario finalmente comentar la obligatoriedad de monitorizar al paciente en tratamiento con AINE mediante determinación de aclaramiento de creatinina o en su defecto mediante la determinación de filtrado glomerular cada dos o tres semanas especialmente en pacientes mayores, con factores de riesgo, o uso prolongado de AINE.

b) Paracetamol

Empleado como alternativa al uso de AINE, según algunos autores su uso no se ha asociado a alteraciones de la función renal, sin embargo el paracetamol podría agotar las reservas de glutatión (antioxidante) a nivel renal y contribuir a que las células renales se vuelvan más sensibles al estrés oxidativo.

Su uso debería evitar las presentaciones de 1 gramo y evitar la administración prolongada.

Igualmente se debe evitar su uso con la ingestión de alcohol y asociado a otros analgésicos o

AINE.

En pacientes mayores o con deterioro renal la dosis a emplear dependerá del filtrado glomerular:

- Si es inferior a 50ml/min: 500-650 mg/6h
- Si es inferior a 10 ml/min: 500 -650 mg/8h

El paracetamol ha sido relacionado con la Nefropatía por analgésicos.

La nefropatía por analgésicos constituye un cuadro de necrosis papilar y de daño medular renal asociado a consumo crónico de analgésicos. Aunque históricamente se asoció a la fenacetina, pueden estar implicados otros analgésicos como paracetamol y AINE, manifestándose clínicamente por hipertensión, anemia, cefaleas, piuria y a veces proteinuria. Aunque suele ser un cuadro reversible al interrumpir el tratamiento con analgésicos, existen evoluciones tórpidas que podrían conducir a enfermedad renal crónica y muerte.

c) Opioides

La recomendación de uso de opioides como analgésicos en pacientes con disfunción renal no está muy clara al no existir datos en relación al aclaramiento renal de los opiáceos; aún así son fármacos que deberían usarse en caso de pacientes con filtrado renal normal y en donde exista un dolor intenso refractario a otros fármacos o exista contraindicación de AINE.

Según la INFAC fentanilo y buprenorfina serían los opioides más seguros en patología renal sin requerir ajuste de dosis. En relación a otros opiodes, la INFAC recomienda precaución en su uso. En pacientes con deterioro renal importante no se aconseja el uso de tramadol, ni de morfina ni oxicodona. En pacientes con deterioro renal leve o moderado, así como en pacientes mayores habría que titular la dosis y adaptarla al nivel de filtrado glomerular del paciente.

d) SYSADOA y DMOAD

Existen múltiples estudios que demuestran un elevado perfil de seguridad, la nula presentación de secundarismos y la no interferencia con el citocromo P-450, por lo que se consideran apropiados para todo tipo de pacientes, reduciendo la necesidad del uso de otros fármacos más agresivos y con mayor riesgo.

La Guía ESCEO establece un algoritmo escalonado de tratamiento para pacientes con artrosis de rodilla, considerando a los fármacos SYSADOA y DMOAD como primera línea de tratamiento farmacológico.

Finalmente, el Estudio de Costes VECTRA concluyó que el uso de condroitín sulfato podría disminuir el uso de AINE hasta lograr evitar 2.666 efectos adversos gastrointestinales (90 de ellos graves) que se traducirían en un ahorro de más de 38 millones de euros en el plazo de tres años

3.5. Artrosis y otras situaciones clínicas

a) Pacientes mayores

Los pacientes mayores en relación al consumo de fármacos presentan las siguientes características.

- Son pacientes con alta comorbilidad, como vimos en el estudio EMARTRO
- Son pacientes polimedicados (consumo de 4 o más fármacos al día)
- La polifarmacia implica mayor riesgo de uso de inadecuados, interacciones, reacciones adversas, ingresos hospitalarios y mortalidad.
- Los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia por envejecimiento implican más reacciones adversas, por alteración en el metabolismo, disminución del filtrado renal y efectos más intensos.

Igualmente los pacientes mayores a veces infrautilizan la medicación apropiada, sobreutilizan la no apropiada y presentan una tasa alta de falta de adherencia.

Dentro de la lista de fármacos de riesgo se consideran los AINE consumidos frecuentemente en este grupo de edad como tratamiento para la artrosis.

La guía INFAC y en base a una selección de criterios STOPP-START y otras guías establecen recomendaciones concretas sobre los diferentes fármacos que producían resultar agresivos en estos pacientes. Concretamente y en relación a los AINE y COXIBS, los criterios STOPP establecen:

- Empeoramiento si existe HTA previa no controlada
- Empeoramiento si existe Insuficiencia Cardíaca Grave revia
- En caso de Filtrado glomerular <50 ml\min, riesgo de deterioro de la función renal
- Aumento del riesgo de infarto y/o ictus en caso de enfermedad cardiovascular en relación a los COXIB y AINE clásicos
- Riesgo multiorgánico si uso de AINE durante más de tres meses

En relación a los opioides es conveniente resaltar la mayor susceptibilidad en relación a sedación y efectos colaterales como el estreñimiento. No conviene pautar tramadol por efectos de tipo psicótico, y no es conveniente asociar tramadol con opioides mayores ni con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina.

Por tanto es necesario establecer unas pautas de uso racional en el tratamiento de la artrosis para el paciente mayor:

- En caso de AINE oral, usar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible
- Es preferible el uso de formas tópicas de AINE o analgésicos igualmente tópicos
- Asociar los AINE a IBP siempre
- Evitar la asociación con diuréticos, IECA y ARA II
- Usar fármacos con menor riesgo de toxicidad y bien tolerados
- Monitorizar al paciente y controlar las posibles reacciones adversas o interacciones

b) Embarazo

Durante el embarazo se producen una serie de cambios fisiológicos que interfieren en la farmacocinética de los medicamentos. Dichos cambios afectan a la absorción, ya sea con un cierto retardo o con un aumento, en la distribución con una incremento en la forma activa, en el metabolismo, y en la eliminación ligado a un aumento del aclaramiento renal.

Bien es conocido que la mayoría de fármacos atraviesan la placenta y que durante el embarazo se requiere en muchas ocasiones el uso de determinados medicamentos para combatir la lumbalgia o el dolor pélvico por ejemplo.

Según la guía INFAC sobre uso de medicamentos en embarazo, el paracetamol sería el fármaco de elección, a dosis moderada y por poco tiempo, estando contraindicados los AINE a partir de la semana 30 por riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar en el feto. Aunque la evidencia no es consistente el uso de AINE podría estar ligado a abortos espontáneos durante el primer trimestre de gestación. Los opioides débiles podrían ser usados en dolor más intenso aunque no se deberían usar al final del embarazo por riesgo de síndrome de abstinencia y depresión respiratoria en el neonato.

c) Otras situaciones de riesgo

Existen otras situaciones de riesgo a considerar cuando es necesario el uso de AINE:

- Evitar el uso en pacientes con hipersensibilidad a AINE y tener especial precaución en pacientes con antecedentes alérgicos o asma
- Mostrar especial precaución en pacientes con alergia a AAS por la posibilidad de reacción cruzada
- En pacientes con leucopenia, anemia o plaquetopenia usarlos solo monitorizando al paciente
- En pacientes con lupus eritematoso sistémico, se han descrito casos de meningitis aséptica al emplear AINE.

RIESGO CV (SCORE)	RECOMENDACIÓN C-V	RIESGO DIGESTIVO (-)	RIESGO DIGESTIVO (+)*	RIESGO DIGESTIVO (++)**
Riesgo bajo (≤ 1 %)	Uso no restringido (Solo en funcion de riesgo GI)	AINE t SYSADOA	COXIB AINEt + IBP SYSADOA	COXIB + IBP SYSADOA
Riesgo Intermedio (2-4%)	Uso no restringido en función de RG.I. Vigilar FRCV	AINE t SYSADOA	COXIB AINEt + IBP SYSADOA	COXIB + IBP SYSADOA
Riesgo alto (≥ 5%)	AINE precaución No ibuprofeno con AAS Bajas dosis y tiempo SYSADOA	AINEt (si no uso de AAS u otro antiagregante) SYSADOA	SYSADOA COXIB + IBP AINEt + IBP (dosis bajas)	SYSADOA COXIB + IBP (si uso de AAS, no)
Diabéticos	Evitar uso prolongado de cualquier AINE SYSADOA	AINE (no si uso de AAS u otro antiagregante) SYSADOA	SYSADOA COX + IBP (dosis baja) AINEt + IBP (dosis bajas)	SYSADOA
Enfermedad cardiovascular establecida (uso de AAS u otros antiagregantes)	SYSADOA COXIBS NO AINEt pco tiempo	SYSADOA AINEt (baja dosis) + IBP	SYSADOA AINEt (dosis baja) + IBP	SYSADOA

*** Riesgo digestivo +: >60 años, uso de AAS o corticoides, historia de ulcus, helicobacter, dispepsia, dosis alta de AINE**
****Riesgo digestivo + +: dos factores conjuntos de los anteriores (Adaptada de Tornero J, Lanas A)**

4. ANEXOS

ANEXO 1

Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas, SER, SEC y AEG.

(SER: Sociedad Española de Reumatología; AEG: Asociación Española de Gastroenterología; SEC: Sociedad Española de Cardiología).

Angel Lanas, Pere Benito, Joaquín Alonso, Blanca Hernández-Cruz, Gonzalo Barón-Esquivias, Ángeles Perez-Aísa, Xavier Calvet, José Francisco García-Llorente, Milena Gobbo y José R. Gonzalez-Juanatey. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG) Reumatol Clin. 2014;10(2):68–84

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DEL CONSENSO

Eficacia

1. Indicaciones.	La principal indicación para el empleo de los AINE es la disminución del dolor. Ningún AINE ha demostrado ser superior a otro, la eficacia de los AINE tradicionales es similar a la de los COXIB
2. Tiempos.	Antes de usar AINE se deben valorar otras opciones terapéuticas, y se deben prescribir siempre a la dosis mínima eficaz y durante el mínimo tiempo posible. Solo en casos muy específicos, como la espondilitis anquilosante, pueden usarse a largo plazo.
3. Calidad de vida.	Los AINE producen una mejoría en la calidad de vida de los enfermos con patología reumática aguda o crónica.

Riesgo cardiovascular (RCV)

1. Estratificación del RCV.	En todos los pacientes que tomen AINE de forma crónica debe realizarse una estimación del RCV al menos una vez al año.
2. RCV de los AINE.	La administración de AINE se asocia a un incremento de riesgo de desarrollar síndrome coronario agudo (SCA) u otros episodios cardiovasculares de carácter aterotrombótico (ACV y problemas arteriales periféricos). El incremento de RCV varía mucho dependiendo del tipo de AINE utilizado, siendo el naproxeno uno de los más seguros, mientras rofecoxib, diclofenaco, etodolaco e indometacina son los que se asocian a un mayor RCV. Etoricoxib y diclofenaco tienen un perfil CV similar.
3. Uso de anticoagulantes.	La combinación de anticoagulantes (warfarina, dicumarínicos, etc.) con AINE se debe evitar. En caso de ser absolutamente necesario, los COXIB parecen asociarse a menor riesgo de complicaciones hemorrágicas.
4. Uso de antiagregantes.	Se debe evitar utilizar AINE, incluso a corto plazo, en pacientes con

IAM previo que toman AAS, ya que se asocia a incremento del riesgo cardiovascular.
En pacientes que toman AAS a dosis bajas, la asociación con ibuprofeno y naproxeno interfiere con el efecto antiagregante del AAS, por lo que se debe evitar usarlos conjuntamente.
En los pacientes que toman AAS para prevenir episodios cardiovasculares que requieran tratamiento crónico con AINE, los COXIB son una opción terapéutica a considerar.

Riesgo gastrointestinal (RGI)

1. Estratificación de RGI. Se debe realizar una evaluación personalizada del perfil del RGI basal de cada paciente y del AINE a utilizar.
La edad superior a 60 a. es factor de riesgo por sí solo para la aparición de complicaciones GI en pacientes que toman AINE.
Este riesgo aumenta de forma progresiva con la edad.
La presencia de antecedentes de úlcera péptica gastroduodenal, complicada o no, es factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales en pacientes que toman AINE.

2. RGI de los AINE. No se recomienda usar 2 o más AINE de manera simultánea; no se incrementa la eficacia y en cambio sí que aumenta la toxicidad.
El riesgo de complicaciones gastrointestinales aumenta si se usan dosis altas de AINE de forma mantenida.
Este riesgo es constante, independientemente de la dosis, durante todo el tiempo que se mantiene el AINE.
El uso de AINE se asocia a aumento del riesgo de lesiones y complicaciones del tracto GI alto y bajo.

3. Estrategias de prevención. No se recomienda usar antagonistas H2 para la prevención de las
No se recomienda usar antagonistas H2 para la prevención de las complicaciones GI de los AINE.
El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) asociado a un AINE no selectivo, es una estrategia válida para la prevención de las complicaciones GI de los AINE en pacientes de riesgo.
Los COXIB (datos disponibles para celecoxib) son superiores a la combinación de un AINE no selectivo con un IBP en la prevención de lesiones del tracto gastrointestinal bajo.
El uso de un COXIB reduce las complicaciones en el tracto gastrointestinal alto y bajo.
El uso de AAS a dosis bajas aumenta de 2 a 4 veces el riesgo de complicaciones, por lo que a los pacientes con factores de RGI se les debe prescribir gastroprotección.

4. Riesgo hepático. En pacientes tratados con AINE la toxicidad hepática grave es rara, por lo que no se recomiendan medidas especiales de monitorización.
En pacientes con cirrosis hepática se recomienda evitar el uso de AINE, y en el caso de que resulte totalmente indispensable, se recomienda el uso de un COXIB durante el menor periodo de tiempo posible.

5. Dispepsia.	En los pacientes que presentan dispepsia asociada al tratamiento con AINE no selectivos o COXIB se recomienda tratamiento con un IBP como fármaco de primera elección.
6. Enfermedad inflamatoria intestinal.	En los pacientes que sufren enfermedad inflamatoria intestinal se debe evitar el uso de AINE, y en caso de que sea necesario utilizarlos en fases quiescentes de la enfermedad; se recomienda el uso de COXIB a dosis bajas y durante un tiempo corto.

Riesgo renal

1. Estratificación riesgo renal.	En los enfermos reumáticos crónicos que reciben AINE deberá evaluarse la función renal mediante estimación del filtrado glomerular (FG), al menos una vez al año.
2. Complicaciones renales	En pacientes con ERC estadio 3, o con comorbilidad renal y/o cardiovascular asociada, no se recomienda el empleo de AINE, salvo en situaciones especiales y con estricta vigilancia clínica, y deberá evitarse el empleo de dosis de AINE mayores a las recomendadas. En pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 y 5 el uso de AINE está contraindicado.

Otros aspectos relevantes

1. Anemia.	El desarrollo de anemia o descensos de hemoglobina > 2 g/dl es frecuente en pacientes que toman AINE, aun asociado a un IBP. El tratamiento con celecoxib se asocia a una menor probabilidad de desarrollar este efecto adverso.
2. Postoperatorio.	Se recomienda el uso de la combinación paracetamol y AINE en el dolor postoperatorio a corto plazo, siempre y cuando no haya contraindicación para la administración de estos últimos. No puede priorizarse un AINE sobre otro en su uso postoperatorio. La combinación en cuanto a dosis y tipo de fármacos en el postoperatorio debe ser valorada de forma empírica.

ANEXO 2

ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ARTROSIS CON COMORBILIDADES

Resumen de recomendaciones

1. Patologías cardiovasculares

TIPO DE FÁRMACO	RECOMENDACIONES	CLAVES / EVIDENCIAS
	El tratamiento de los pacientes con artrosis debe ser siempre personalizado	La artrosis se asocia con mucha frecuencia a enfermedades cardiovasculares Los pacientes con artrosis suelen tener un riesgo cardiovascular (RCV) elevado Generalmente, son pacientes de edad avanzada y están polimedicados
Paracetamol	En la artrosis, su efecto es solo analgésico; pero a pesar de ello, hasta ahora estaba indicado como 1ª elección	La mayoría de los pacientes lo consideran poco eficaz El paracetamol es menos eficaz y menos seguro de lo que se suponía hasta ahora: puede provocar eventos adversos hepáticos, cardiovasculares, gastrointestinales, renales, e incluso fallo multiorgánico
	Si un paciente utiliza paracetamol y le resulta eficaz, no tiene que cambiar necesariamente su tratamiento. Pero si aún no ha empezado a tratarse, en la artrosis no es una buena primera opción, a no ser que no exista alternativa	En la artrosis el paracetamol no está indicado como tratamiento único, porque lo más probable es que no sea eficaz
	La dosis máxima diaria recomendada es 2-3 gramos. Son frecuentes los errores y la sobredosificación.	El margen terapéutico del paracetamol es muy estrecho Paracetamol puede aumentar la mortalidad y las complicaciones cardiovasculares
	Evitar la administración de paracetamol de forma continuada	Los efectos adversos dependen de la dosis y la duración del tratamiento
AINE y coxib	Más efectivos que paracetamol en el control del dolor y de la inflamación en la artrosis Antes de prescribir un AINE de forma crónica se debe hacer una estimación del RCV; y repetir al menos una vez al año. Antes de usar AINE se deben valorar otras opciones. Si son imprescindibles, se deben prescribir siempre a la dosis mínima eficaz y durante el menor tiempo posible	Todos los AINE, tanto los clásicos como los COX 2 selectivos, tienen similar efectividad Todos los AINE, tanto los clásicos como los coxibs, presentan riesgos a nivel cardiovascular. Los AINE, entre otros efectos, interfieren en la acción de los fármacos utilizados para la hipertensión

TIPO DE FÁRMACO	RECOMENDACIONES	CLAVES / EVIDENCIAS
AINE y coxib	Diclofenaco e ibuprofeno, son los que se asocian a un mayor RCV, comparable al de los coxib; mientras que naproxeno es el AINE que se asocia con un menor RCV	
	Diclofenaco es uno de los AINE más efectivos, pero debe utilizarse solo en tratamientos a corto plazo	Diclofenaco aumenta el RR de ictus y de AIC, en dosis altas o en tratamientos prolongados
	Se debe evitar la combinación de AINE con los anticoagulantes (warfarina, dicumarínicos, etc.), usados en la FAC y en prevención de accidentes aterotrombóticos	Los AINE aumentan el riesgo de hemorragia de los fármacos anticoagulantes
	Se debe evitar utilizar AINE, incluso a corto plazo, en pacientes con IAM previo que toman AAS	En pacientes con IAM previo que toman AAS, los AINE se asocian a incremento del RCV
	Si es imprescindible usar un AINE en pacientes con AAS en dosis antiagregantes, los COXIB son una opción terapéutica a considerar	Los COXIB parecen asociarse a menor riesgo de complicaciones hemorrágicas
	No existe RR de infarto o trombosis arterial con el uso ocasional de ibuprofeno o si se toman al día ≤ 1.200 mg	El riesgo aumenta con la dosis y con la duración del tratamiento
	Los AINE tópicos y la capsaicina son una alternativa a la vía sistémica	Por vía tópica, los AINE alcanzan menor concentración en plasma, tienen menos efectos adversos sistémicos y menor RCV
Omeprazol e IBP	En los pacientes que toman analgésicos o AINE, es muy frecuente asociar algún IBP (“protector de estómago”)	Cuando se asocia un IBP, en cerca del 75% de los casos no hay una indicación adecuada
	Deberían asociarse cuando sea imprescindible tomar el AINE; y solo en pacientes que presenten algún factor de riesgo gastrointestinal (RGI)	Los factores de RGI más importantes son: edad avanzada, antecedente de hemorragia digestiva, toma de anticoagulantes,
	Su auténtica indicación es el tratamiento específico del reflujo gastroesofágico	Se ha vinculado la toma crónica de los IBPs con un aumento del 20 al 50 % en el riesgo de enfermedad renal crónica. Los pacientes que toman IBPs en general, presentan un incremento del RR de IAM. También se han relacionado con la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo en los > 75 a. La relación causa-efecto no está demostrada
	Los efectos adversos cardiovasculares no son exclusivos de omeprazol, pueden aparecer también con otros IBPs	Esomeprazol (y probablemente otros IBPs), acelera el envejecimiento de las células endoteliales al reducir la longitud de los telómeros

TIPO DE FÁRMACO	RECOMENDACIONES	CLAVES / EVIDENCIAS
Omeprazol e IBP		Los daños en el revestimiento de los vasos sanguíneos podrían conducir a ataques cardíacos, demencia e insuficiencia renal
	Hasta que la relación causa-efecto con el mayor riesgo de demencia no se demuestre, se recomienda si son necesarios, seguir usando los IBPs y evitar los anti H2	El otro tipo de antiácidos, los bloqueadores H2, se han relacionado también con un mayor riesgo de demencia
Opioides	La asociación del paracetamol con opioides menores, codeína o tramadol, mejora su efecto analgésico	Muchos pacientes (1/3), abandonan de forma espontánea los opioides, generalmente al inicio del tratamiento.
	Los opioides mayores oxicodona, morfina, buprenorfina o fentanilo, deben reservarse para pacientes seleccionados, con dolor refractario, y cuando fracasan otros fármacos o están contraindicados	Los opioides, no han demostrado de forma concluyente su efectividad en el tratamiento del dolor crónico no oncológico Los opioides pueden provocar adicción y además presentan efectos secundarios frecuentes, muy molestos y a veces peligrosos (náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, depresión respiratoria...)
	Los opioides, incluido tramadol, pueden producir interacciones graves con otros medicamentos activos a nivel del SNC, como el “síndrome serotoninérgico”	Los síntomas del síndrome serotoninérgico son: agitación, alucinaciones, taquicardia, fiebre, rigidez, problemas de coordinación... El uso de opioides de acción prolongada se ha asociado con un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas, más de cuatro veces en los primeros 30 días de tratamiento También se encontró un mayor riesgo de eventos isquémicos cardíacos en los pacientes tratados con opioides
	A menos que podamos encontrar una manera de utilizar un opioide de acción prolongada a una dosis más baja, debemos evitar su prescripción	Las dosis de opioides que utilizamos actualmente son muy elevadas (generalmente equivalentes a 50 mg de morfina)
SYSADOA	Son medicamentos bien tolerados, sin efectos secundarios cardiovasculares, ni interacciones significativas	Muchos pacientes artrósicos, son de edad avanzada y están polimedicados por sus frecuentes comorbilidades y su alto RCV El efecto clínico de los SYSADOA se alcanza lentamente pero llega a igualar al de los AINE; y permanece durante 2 ó 3 meses después de finalizar el tratamiento
	Los SYSADOA merecen un examen detenido, porque sigue habiendo una necesidad crucial de encontrar nuevos tratamientos para la artrosis	El condroitín sulfato, presenta dos ventajas con respecto a los AINEs: ejerce un efecto protector sobre la articulación, y tiene un mejor perfil de seguridad

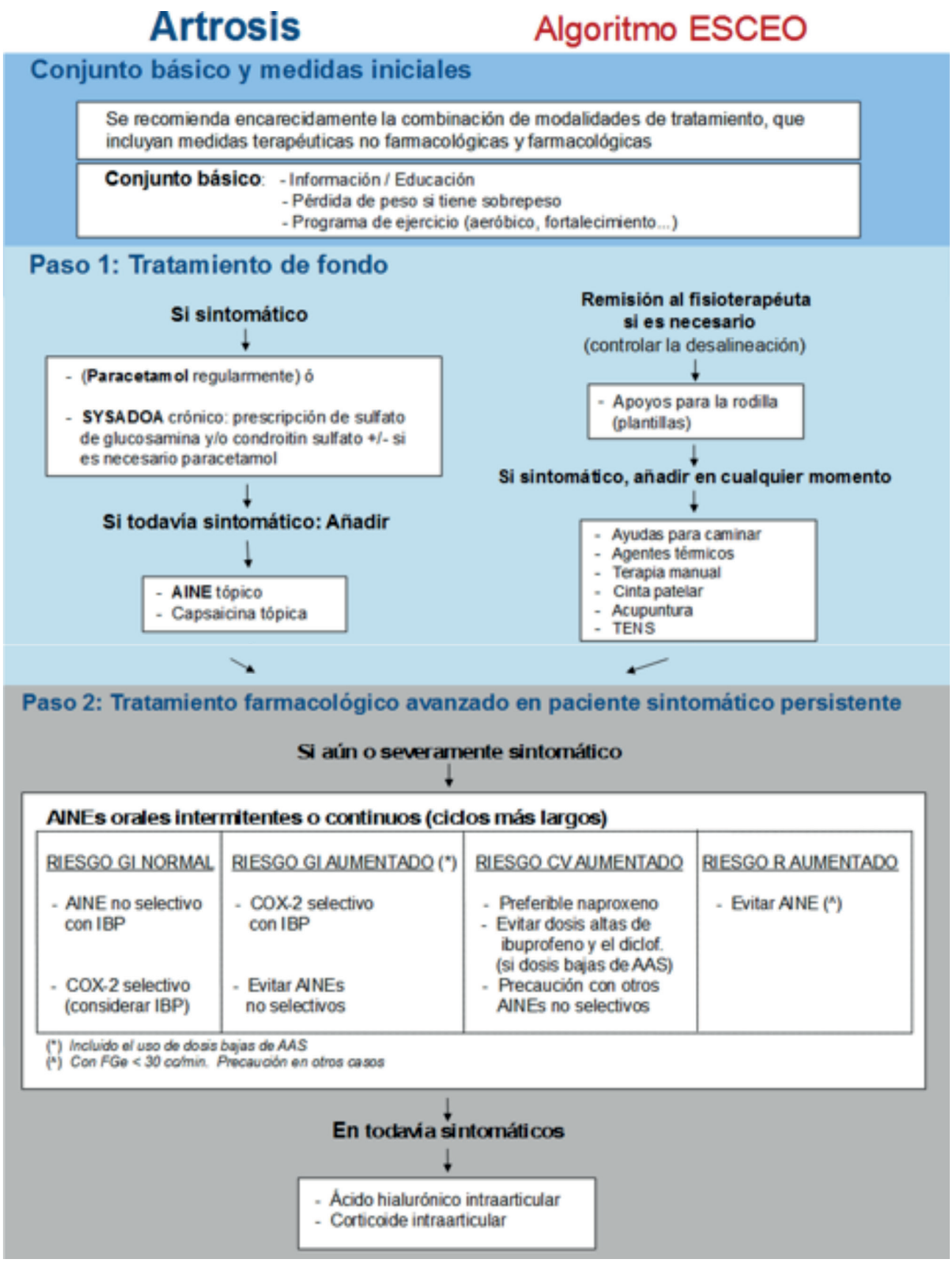
TIPO DE FÁRMACO	RECOMENDACIONES	CLAVES / EVIDENCIAS
SYSADOA	Pueden formar parte del tratamiento de fondo de la artrosis; sobre todo de los pacientes mayores con comorbilidades, con riesgo CV, GI, renal o hepático; y también en los pacientes polimedicados, sobre todo en los que necesiten tratamientos prolongados	Los SYSADOA disminuyen el consumo de otros fármacos, como los AINEs y los gastroprotectores, que sí pueden incrementar el RCV Los SYSADOA retrasan la necesidad de prótesis de rodilla en muchos pacientes

2. Patología hepática

TIPO DE FÁRMACO	RECOMENDACIONES	CLAVES / EVIDENCIAS
Paracetamol	Los pacientes a los que les resulte eficaz, pueden seguir usándolo si no existe contraindicación La dosis máxima diaria recomendada es 2-3 gramos. Son frecuentes los errores y la sobredosificación Paracetamol debe evitarse en pacientes con hepatopatía que consuman alcohol A pesar de estas consideraciones, paracetamol es el analgésico inicial más recomendable en los pacientes con cirrosis hepática, siempre que no se utilice en dosis elevadas, de forma prolongada, ni en pacientes que consuman alcohol	Paracetamol es menos eficaz y menos seguro de lo que se suponía Paracetamol presenta un considerable grado de toxicidad dosis dependiente, en especial en sobredosis; pero también en dosis límite mantenidas El margen terapéutico del paracetamol es muy estrecho El aclaramiento hepático es menor en los pacientes mayores, y es posible alcanzar concentraciones terapéuticas con dosis más bajas Paracetamol eleva casi cuatro veces las probabilidades de tener resultados anormales en las pruebas de función hepática
AINE	En pacientes tratados con AINE la toxicidad hepática grave es rara	No se recomiendan medidas especiales de monitorización Con los AINEs, las elevaciones transitorias de las transaminasas son frecuentes, pero en la mayoría de los casos no progresan

TIPO DE FÁRMACO	RECOMENDACIONES	CLAVES / EVIDENCIAS
AINE	En pacientes con cirrosis u otra enfermedad hepática grave, se recomienda evitar el uso de AINE	En los pacientes con enfermedades hepáticas graves, los AINEs pueden provocar retención de sodio y precipitar una insuficiencia renal En los pacientes que presentan hipertensión portal el riesgo de hemorragia gastrointestinal por AINE se añade al que tienen los pacientes con varices esofágicas El riesgo de toxicidad hepática es mayor con diclofenaco que con el resto de AINEs Otros AINEs relacionados con la aparición de un daño hepático grave, son: indometacina, sulindaco y piroxicam La hepatotoxicidad de aspirina es dosis dependiente, igual que la de paracetamol
	En el caso de que resulte totalmente indispensable un antiinflamatorio, se recomienda el uso de un COXIB durante el menor periodo de tiempo posible	Un análisis de 41 estudios mostró una incidencia de efectos adversos hepáticos del 1,1% para el celecoxib, del 4,2% para el diclofenaco, del 1,5% para el ibuprofeno y del 0,9% para placebo
Opioides	Con los opioides hay que ser cautos en los enfermos hepáticos, especialmente por el riesgo de sedación y de depresión respiratoria Los opioides se deben utilizar solo en pacientes seleccionados, que no respondan a otros tratamientos (o que estén contraindicados); de forma ocasional si es posible; y titulando las dosis	En pacientes que presentan insuficiencia hepática hay aumento de la biodisponibilidad y una disminución de la eliminación En pacientes que presentan insuficiencia hepática, las dosis de opioides serán menores de las habituales en otros pacientes
SYSADOA	El condroitin sulfato cuando se utiliza solo, no se ha asociado hasta el momento con ningún efecto adverso hepático grave	Unido a la glucosamina, en la literatura se ha citado algún caso de elevación transitoria de transaminasas sin causalidad claramente demostrada

ANEXO 3


Artrosis
Algoritmo ESCEO
Conjunto básico y medidas iniciales
Se recomienda encarecidamente la combinación de modalidades de tratamiento, que incluyan medidas terapéuticas no farmacológicas y farmacológicas
Conjunto básico: - Información / Educación
- Pérdida de peso si tiene sobrepeso
- Programa de ejercicio (aeróbico, fortalecimiento...)
Paso 1: Tratamiento de fondo
Si sintomático
- (Paracetamol regularmente) ó
- SYSADOA crónico: prescripción de sulfato de glucosamina y/o condroitin sulfato +/- si es necesario paracetamol
Si todavía sintomático: Añadir
- AINE tópico
- Capsaicina tópica
Remisión al fisioterapéuta si es necesario
(controlar la desalineación)
- Apoyos para la rodilla (plantillas)
Si sintomático, añadir en cualquier momento
- Ayudas para caminar
- Agentes térmicos
- Terapia manual
- Cinta patelar
- Acupuntura
- TENS
Paso 2: Tratamiento farmacológico avanzado en paciente sintomático persistente
Si aún o severamente sintomático
AINEs orales intermitentes o continuos (ciclos más largos)
RIESGO GI NORMAL
- AINE no selectivo con IBP
- COX-2 selectivo (considerar IBP)
RIESGO GI AUMENTADO (*)
- COX-2 selectivo con IBP
- Evitar AINEs no selectivos
RIESGO CV AUMENTADO
- Preferible naproxeno
- Evitar dosis altas de ibuprofeno y el diclof. (si dosis bajas de AAS)
- Precaución con otros AINEs no selectivos
RIESGO R AUMENTADO
- Evitar AINE (^)
(*) Incluido el uso de dosis bajas de AAS
(^) Con FGe < 30 cc/min. Precaución en otros casos
En todavía sintomáticos
- Ácido hialurónico intraarticular
- Corticoide intraarticular


Paso 3: Últimos intentos farmacológicos
- Opioides débiles a corto plazo
- Duloxetina
Paso 4: Cirugía y tratamiento de la enfermedad en fase final
Si severamente sintomático y pobre calidad de vida
- Reemplazo articular total
- (Artroplastia de rodilla unicompartimental)
Si contraindicación
Analgésicos opioides

5. BIBLIOGRAFIA

- Jordan MK, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2003; 62: 1145-55.

- Swierkosz TA, Jordan L, McBride M, McGough K, Devlin J, Botting RM (2002). "Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit". Med Sci Monit 8 (12): BR496-503. PMID.

- Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2005; 64:669-81.

- Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care & Research. 2012; 64:465-74.

- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK et al. OARSI Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartilage. 2010; 18: 476-99.

- Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006; CD004257.

- Mc Alindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra GA et al. OARSI Guideline for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 22 (2014): 363-388.

- Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. J Am Acad Orthop Surg 2013; 21-9:577-9.

- Katzung BG. Farmacología básica y clínica (9ª ed). Manual Moderno, Ciudad de México, 2005.

- Alonso A. Opioides en la artrosis. De las guías a la práctica clínica. Reumatol Clin.2009; 5:15-8.

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians; 2008.

- Tornero-Molina J, Vidal-Fuentes J, Alonso-Ruiz A, Acebes-Cachafeiro C, Arboleda-Rodríguez L, Calvo-Alen J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. Reumatol Clin. 2006; 2:S50-S54.

- Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J. 2004;18 (7):790-804.

- Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin syntheses/cyclooxygenase homologue. J Biol Chem. 1991; 266 (20): 12866-72.

- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99 (21):13926-31.

- Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J. 2004; 18 (7):790-804.

- Orellana C. Conclusiones del documento SER sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. Semin Fund Esp Reumatol. 2012; 13 (Supl 1): 9-13.

- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians; 2008.

- Bori G, Hernández B, Gobbo M, Lanas A, Salazar M, Terán L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. Reumatol Clin. 2009;5:3-12.

- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis. Care and managements in adults, 2014 [disponible en http://www.nice.org.uk/guidance/cg177/resources/guidance-osteoarthritis-pdf]

- Pincus T, Swearing C, Cummings P, Callahan L. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both types of drugs in patients with osteoarthritis. J Reumatol. 2000; 27: 1020-7.

- Blanco FJ, Benito P, Alonso A, Ballina FJ, Batlle E, Caracuel MA, et al. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. Rev Esp Reumatol. 2005; 1:38-48.

- Zhang W et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16 (2): 137-62.

- Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults (Rewiew). The COCHRANE Collaboration.2012.

- Lequesne M.G. et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. J Rheumatol, 1994; 21 (Suppl 41): 65-71

- Monfort J, Pelletier JP, García-Giralt N, Martel-Pelletier J. Bases bioquímicas del efecto del condroitín sulfato en los tejidos articulares artrósicos. Ann Rheum Dis 2008; 67:735–740. doi:10.1136/ard.2006.068882.

- Moller Parera I. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artrosis. En: Paulino Tévar J, editor. Reumatología en Atención Primaria. 2. ª ed. Madrid: Aula Médica; 2006. p. 419-28.

- Fardellone P, Zaim M, Saurel AS, Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two Chondroitin Sulfate preparations from different origin (Avian and Bovine) in symptomatic Osteoarthritis of the knee. The Open Rheumatology Journal, 2013; 7:1-12.

- Pecchi E, Priam S, Mladenovic Z, Gosset M, Saurel AS, Aguilar L, et al. A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E (2) and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1κ- stimulated osteoblasts. Osteoarthritis Cartilage. 2012; 20:127-35, metalloproteinases synthesis in interleukin-1κ- stimulated osteoblasts. Osteoarthritis Cartilage. 2012; 20:127-35.

- Du Souich P, García AG, Vergés J, Montell E. Inmunomoduladory and anti-inflamatory effects of chrondoitin sulphat. J Cell Mol Med. En prensa 2009.

- Henrotin Y, Mobasheri A, Marti M. Is there any scientific evidence for the use of Glucosamine in the management of human Osteoarthritis? Arthritis Research & Therapy. 2012; 14:201.

- Henroitin Y. Uso de fármacos de acción sintomática en el tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera. En: Sociedad Española de Reumatología. Artrosis: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Panamericana, Madrid, 2010. p 433-441.

- Vargas Negrín F, Medina Abellán MD, Hermosa Hernán JC, de Felipe Medina R. Tratamiento del paciente con artrosis. Aten Primaria. 2014; 46 Supl 1:39-61.

- Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Primer documento del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. Reumatología Clínica. 2005; 1:38-48.

- Conaghan PG, Dickson J, Grant RL. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. BMJ. 2008; 336 (7643): 502-3.

- Gabay C, Medinger C, Gascón D, Colo Finckh A Symptomatic effects, of choindritín 4 and chondroitn Sulfate on hand osteoarthritis. Arthritis & Rheumatism.2011; 63 (11):3383-3391

- Monfort J.Abstracts Congresos ACR y SEMERGEN.2013.

- Monfort J., et al. Arthritis Rheum 2013, 2146:S913

- Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2

- Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. Ann Rheum Dis. 2011; 70:982–989. doi: 10.1136/ard.2010.140848.

- Raynauld JP, Martel-Pelletier J, D0rais M, Haraoui B, Choquette B, Abram F, Beaulie A et al. Total knee replacement as a knee osteoarthritis outcome: predictors derived from a 4-year long-term observation following a randomized clinical trial using chondroitin sulfate. Cartilage July 2013 4: 219-226.

- Prieto – Alhambra D, Morros R, Arden N. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2013, 113 (Suppl. 2), CP51: 34.

- Pelletier JP et als. 24 MOnth study on Structural changes in knee osteoarthritis Assessed by mrI with Chondroitin sulphate (Study MOSAIC). Congreso ACR.2015

- Rovati L, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2012;4:167-80

- Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Trabado MC, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, et al. Effects of glucosamine sulphate in a 6-month controlled of knee osteoarthritis vs placebo and acetaminophen: Results from the glucosamine unum in die efficacy (GUIDE) trial. Arthritis Rheum. 2007; 56:555-67.

- Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, Hochberg MC, Wells G. Terapia con glucosamina para el tratamiento de la osteoartritis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Disponible en: http://www.update-software.com

- Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, Hochberg MC, Dorais M, Delorme P, et al. Firstline analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. Ann Rheum Dis 2013; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906. [Epub ahead of print]

- Hochberg MC, et al. Combined chondroitin sulphate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis 2015. In press

- Hochberg MC, Clegg DO. Potential effects of chondroitin sulfate on joint swelling: a GAIT report. Osteoarthritis Cartilage. 2008; 16 Suppl 3:S22-4.

- Möller I, Vegés JMartínez G. Revisión farmcoclínica del condroitín sulfato. Semin Fund.Esp Reumatolog 2005; 6 (4):162-175

- Iovu MO, et al. Effect of chpndroitín sulfate on turpentine-induced down-regulation of CYP1A2 and CYP3A6. Carbohidr Res 2012 Jul 1; 355:63-68

- Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol 2000; 27(1):205-211.

- Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin Fet al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2014, vol. 44, no. 3, p. 253-263.

- Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis (Review).The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

- Rubio-Terrés C, Grupo del estudio VECTRA. Evaluación económica del uso de condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis. Datos del estudio VECTRA. Reumatol Clin. 2010 Jul-Aug; 6(4):187-195.

- Batlle-Gualda E. et al. Implementación y características de la población del estudio ArtRoCad: Una aproximación al consumo de recursos y repercusión socioeconómica de la artrosis de rodilla y cadera en Atención Primaria. Reumatol Clin.2006; Rev Esp Reumatol. 2005; 32 (1)22-7.

- Guía de Buena Práctica Clínica en Artrosis.2008. OMC.

- Blanco García FJ, Carreira Delgado P, Martín Mola E, Mulero Mendoza J, Navarro Sarabia F, Olivé Marqués A, Tornero Molina J. Manual SER de las enfermedades Reumáticas. Sociedad Española de Reumatología. Madrid: Editorial Panamericana; 2004.

- Crespo-Salgado JJ, Blanc-Moure A, Prescripción de ejercicio físico. Cómo mejorar la adherencia. Medicina Clínica, Volume 139, Issue 14, 8 December 2012, 648-649.

- Zhang W, et al OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part 1: critical apparaisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. Osteoarthritis Cartilage 2007 Sep; 15(9):981-1000.

- Castaño Carou A, et al. Perfil clínico, grado de afectación y manejo terapéutico de pacientes con artrosis en Atención Primaria: Estudio multicéntrico nacional EVALÚA. Reumatol Clin. 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.12005.

- Pere Benito- Ruiz. Guías y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la artrosis: en busca del consenso. Semin Fund Esp Reumatol. 2012; 13 (supl 1): 3-8.

- Vargas Negrín F, Medina Abellán MD, Hermosa Hernán JC, de Felipe Medina R. Tratamiento del paciente con artrosis. Aten Primaria. 2014; 46 Supl 1:39-61.

- Ejercicios terapéuticos para aliviar el dolor de rodilla son tan eficaces como la cirugía en adultos. BMJ 2016; 354: i3740.

- Singh J A, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ, Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No: CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614pub2.

- Möller I, Vergés J, Martinez G. Revision farmacoclínica del condroitín sulfato. Semin Fund. Esp Reumatolog 2005; 6 (4):162-175.

- Alonso A, et al, Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. Reumatol Clín 2005; 1(1)38-48.

- Rovati L, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic prpperties. Ther Adv musculoesqueletic Dis. 2012; 4: 167-80.

- Herrero-Beamont G, Ivorra JA, Trabado MC, Blanco FJ, Benito P, Martín-Mola E, et al. Effects of glucosamine sulphate in a 6 month controlled of knee osteoarthritis vs placebo and acetaminophen: Results from de glucosamine unum in die efficacy (GUIDE) trial. Arthritis Rheum 2007; 56:555-67.

- Guía de Buena Práctica Clínica en Artrosis.2008. OMC.
- Möller I, et al. Condroitín sulfato. Dolor, Investigación, Clínica & Terapéutica 2004, 19(3); 15-26.

- Hemorragia digestiva alta en el paciente anciano mayor de 80 años Rev Esp Gastroenterol Gerotol, 47 (2012), pp. 110-113

- A Piloto, M. Franceschi, S. Maggi, F. Adante, D. Sancarlo Optimal management of peptic ulcer disease in the elderly Drugs Aging, 27 (2010), pp. 545-548

- Lanas, M. Muñoz, M. Caballero Correa, P. Martinez Jimenez, investigadores del estudio GAP Analysis of differences betwen indication and prescription of gastroprotection in patiens with risk factor treated with monsteroidal anti- inflammatory agents: the GAP study. Gastroenterol hepatol, 33 (2010), pp. 80-91.

- P. Malfertheiner, F Megraud. C. O´Morain, F Bazzoli, E. El-Omar, D Graham, Current concepts in the management of Helicobacter Pilory infection: the Maastrich III Consensus Report.

- Guía de Práctica Clínica de empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de gastropatías secundarias a fármacos. Grupo de trabajo del Sector Zaragoza I Salud. 2012

- Guía de Buena Práctica Clínica en Protección Gastrointestinal ante la ingesta de fármacos. OMC. 2007.

- Bhatt DL, Sheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Jhonson DA, Mahhafey KW, Quigley EM. ACCF/ACH/ AHA 2008 Experts Consensus Document of Reducing the Gastrointestinal Risks of antiplatelet Therapy and Nsaid Use. A report of the American college of Cardiology Fundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation.2008 octubre 3.

- Boustani A, Swaminath A, Wolf-Klein G. JAMA Neurology, Feb.15, 2016.

- Nigam H Sha Paea LePendu, Anna Bauer-Meheren et al. Proton Pum Inhibitor Usage and the Risk of Miocardial Infarction in the General Population. Plos one, 2015 Jun10.

- Lequesne M G et al Guidelines for testin low acting drugs in osteoarthritis. J Reumatol, 1994; 21 (Suppl 41): 65-71

- Vargas Negrin F Medina Abellán MD, Hermosa Hernán JC, de Felipe Medina R. Tratamiento del paciente con artrosis. Aten Primaria. 2014; 46 Supl 1:39-61

- Goldstein JL, Johanson JF, Hawkey CJ, Suchowers LJ, Brown KA, Clinical trial: healing of NSAID- therapy- a randomized studing comparing ranitidine whit esomeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2007, pp. 1101-1111

- Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adults patients. Drugs 2008, pp.925-947

- Diacerina: Beneficios, Riesgos y lugar en el manejo de la osteoarthritis. Un informe de opinión-base de la ESCEO. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E, Martel-Pelleter J, Pelleter JP, Rizzoli R, Reginster JY, Drugs Agins. 2016 Feb; 33(2):75-85

- Laporte JR et al. Upper gastrointestinal bleeding associated whid the use of NSAID. Never versus older agents. Drug Saf 2004; 27(6): 411-20

- Conferencia nacional para la atención al paciente con enfermedades crónicas. Sevilla, 20 de enero de 2011. Documento de consenso. Ciudadanos, profesional y administraciones. Una alianza para el paciente crónico. Disponible en: http://www.semfyc.es/es/biblioteca/virtual/detalle/Declaracion+de+Sevilla.+Cronicos/

- Estudio EMARTRO. Presentado en el 37º Congreso de SEMERGEN en Valencia 2015.

- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee Osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014; 22:363-388.

- Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Revisión sistemática de los riesgos del Paracetamol. (8 estudios de cohortes).Web de CADIME. 19-04-2016. Disponible en: http://www.cadime.es/?iid=paracetamol-riesgos-&itid=1&lan=es

- Bruno R da Costa, Stephan Reichenbach, Noah Keller, Linda Nartey, Simon Wandel, Peter Jüni, Sven Trelle. Effectiveness of non-steroidal anti-infl ammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. Published Online. March 17, 2016 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Lancet. Volumen 387, Nº 10033, pag. 2093–2105, 21 Mayo 2016.

- Metaanálisis de FDA. Efectos cardiovasculares de los AINEs. The Lancet 2013.

- Garcia Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacón A, Bryant V y Garcia Rdez A. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based-case-control study. AEMPS (enero

2001- diciebre 2007). J Thromb Haemost. 2015 May; 13 (5): 708-18. doi: 10.1111 / jth.12855. Epub 2015 24 de Feb
- Nigam H Shah, Paea LePendu, Anna Bauer-Mehren et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. PLoS One. 2015; 10 (6): e0124653. Publicado en Internet 2015 junio 10. doi: 10.1371 / journal.pone.0124653

- John Cooke. Proton Pump Inhibitors Accelerate Cellular Aging. Medscape. May 10, 2016. Rev Circulation 2016. http://bit.ly/1XIhahI.

- Boustani A, Swaminath A, Wolf-Klein G. JAMA Neurology, Feb. 15, 2016.
URL: http? //consumer.healthday.com/Article.asp AID = 708034.

- Bannuru RR, Vaysbrot EE, McIntyre LF. Revisión exhaustiva para la guía del Colegio Americano de medicina ocupacional y medio ambiente de (ACOEM). Arthroscopy. 2014 Jan;30(1):86-9 .

- Wayne A. Ray, et al. Universidad de Vanderbilt, Nashville, Tennessee. Uso de opiáceos y riesgo de mortalidad. JAMA. Publicado en línea 14 de junio de 2016.

- C. Pontes, R. Morros, J.R. Marsal, F. de Abajo, J.R. Castillo, J. Rios, X. Carné, P. Du Souich. Osteoarthritis, Drug Use and Risk of Cardiac Ischaemic Events: A Case-Control Study. Ann Rheum Dis 2015;74:71-72. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.4380.

- Hochberg MC, Johanne Martel-Pelletier J, Monfort J, Ingrid Möller et Al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non inferiotity trial versus celecoxib. Estudio MOVES. Ann Rheum Dis. Enero 2015.

- Revisión sobre condroitin sulfato. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. Enero 2015.

- 24 MOnth study on Structural changes in knee osteoarthritis Assessed by mrI with Chondroitin sulphate (MOSAIC). Congreso anual del Colegio Americano de Reumatología 2015, y Congreso anual de la EULAR en 2016.

- Melgar-Lesmes P, Garcia-Polite F, Del-Rey-Puech P, et al. Treatment with chondroitin sulfate to modulate inflammation and atherogenesis in obesity. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.016

- Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Prescription of Long-Acting Opioids and Mortality in Patients With Chronic Noncancer Pain. JAMA. 2016 Jun 14;315(22):2415-23. doi: 10.1001/jama.2016.7789.

- Lanas A, Benito P, Alonso J, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de AINEs: documento de consenso elaborado por expertos de 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). Reumatol Clin. 2014;10(2):68-84.

- Mendoza Reyes JJ. Manejo del dolor en el paciente con insuficiencia hepática o renal. Rev mex de anestesiol. Dolor. Abril-Junio 2014. Vol. 37. Supl.1;pp S56-S59.

- Vallano A, Danés I. Uso de analgésicos en pacientes con hepatopatía. Med Clin 2008; 131(15):591-3

- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. JAMA 2006;296;87-93.

- Periáñez-Parraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, et al. Drug dosage recommendations in patientes with chronic liver disease. Rev Esp Enferm Dig. 2012; 104:165-184.

- Machado et al. Eficacia y seguridad del paracetamol para el dolor de espalda y la osteoartritis: revisión sistemática y meta-análisis de ensayos aleatorios controlados con placebo. BMJ 2015; 350:h1225.

- Lanas A, Benito P, Alonso J, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de AINEs: documento de consenso elaborado por expertos de 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). Reumatol Clin. 2014; 10 (2):68-84.

- SEN, semFYC, SEMG, Semergen, y otras sociedades científicas. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. 27 de noviembre 2012. Disponible en: http://www.senefro.org/ modules/news/

images/v._5.doc_consenso_final___131212_ copy1.pdf [Accedido: 30/12/2013].

- Munar M, Singh H. Drug Dosing Adjustements in pateients with Chronic Kidney Disease. Am Fam Physician. 2007; 75 (10):1487-96.

- Tabla de fármacos que deben evitarse o utilizarse con cautela en la insuficiencia renal. Guía de Prescripción de la AEMPS. Disp. en: www.rcplondon.ac.uk/search?text=pubs%20contents%2057f485dc%204730%20 4b2d%20be90%20fa6937cc15af%20pdf

- Covarrubias-Gómez A, González-García JL, Betancourt-Sandoval J, Mendoza-Reyes JJ. El dolor agudo perioperatorio y el paracetamol: una visión basada en la evidencia. Rev. Mex Anest 2013; 36:47-55.

- Duggin GG. Combination analgesic-induced kidney disease: the Australian experience. Am. J. Kideney Dis. 28. Jul 1996: S39-47.

- Anónimo. Renal failure caused by drugs. Prescrire International. 2010;19 (105):18-21.

- Bonal J, Bonafont X. Ajuste de la dosis de medicamentos en los enfermos con insuficiencia renal. Butlletí d'informació terapéuti- ca. 2007; 19(4):19-24.

- INFAC (Eskualdeko Farmakoterapi Informazioa). Vol 22. Nº1/2. 2014. Disp. En: http://www.osakidetza. euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_1_2_Enfermedad_ renal_cronica.pdf

- Möller I, Vegés J Martínez G. Revisión farmacoclínica del condroitín sulfato. Semin Fund.Esp Reumatolog 2005; 6 (4):162-175.

- Lovu MO, et al. Effect of chpndroitín sulfate on turpentine-induced down-regulation of CYP1A2 and CYP3A6. Carbohidr Res 2012 Jul 1; 355:63-68.

- Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol 2000; 27(1):205-211.

- Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin Fet al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2014, vol. 44, no. 3, p. 253-263.

- Rubio-Terrés C, Grupo del estudio VECTRA. Evaluación económica del uso de condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis. Datos del estudio VECTRA. Reumatol Clin. 2010 Jul-Aug;6(4):187-195

- Baena Díaz y cols. Grupo de Actividades Preventivas en los Mayores del PAPPS. Actividades preventivas en los mayores. Atenc Primaria.2007;39 (supl3) 109-122.

- INFAC (Euskaldeko Farmakoterapi Informazioa. Vol. 23 nº 2. 2015.

- Delgado Silveira E, Montero Errasquin B, Munoz Garcia M, Ve- lez-Diaz-Pallares M, Lozano Montoya I, Sanchez-Castellano C, et al. [Improving drug prescribing in the elderly: A new edition of STOPP/START criteria.]. Revista española de geriatria y geron- tologia. 2014. Epub 2014/12/04. Mejorando la prescripcion de medicamentos en las personas mayores: una nueva edicion de los criterios STOPP-START.

- The Model of Care Polypharmacy Working Group, Scottish Gov- ernment Health and Social Care Directorate. Polypharmacy Guid- ance 2012. Available from: http://www.central.knowledge.scot. nhs.uk/ upload/Polypharmacy%20full%20guidance%20v2.pdf.

- All Wales Medicines Strategy Group. Polypharmacy: Guidance for Prescribing in Frail Adults. Supplementary Guidance - BNF Sections to Target. July 2014.

- Herramienta de apoyo a la revisión de la medicación (STOPP- START). Programa BiE-Kronikoak. OSI Bilbao-Basurto. 2014. Available from: http://cbilbao.osakidetza.net/Web/es/docs/ Farmacia/2014/BIEKRONIKOAK/ Guia%20ayuda%20STOPP_ START_%20Noviembre%202014.pdf

- Orueta R, López MJ. Manejo de fármacos durante el embarazo. IT del Sistema Nacional de Salud. Vol 35, Nº 4/2011.

- INFAC (Eskualdeko Farmakoterapi Informazioa). Vol. 27. Nº 7. 2013

- Loza E. AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. IT del Sistema Nacional de Salud. Volumen 35, Nº 3/2011

- Hidalgo A, Cárdenas R, Najem N, Canto G. Ibuprofen, aseptic meningitis, systemic lupus erythematosus. Med Clín (Barc). 2004; 122 (17): 678-679.

Documento realizado con una colaboración no condicionada de Bioibérica

24 Octubre 2016

SEMG
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

SEMERGEN AP
Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria