



# Posicionamiento Terapéutico (PT) para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio

Posicionamiento terapéutico No. 2 de 2021  
(Informe final)



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



La salud  
es de todos

Minsalud



## Posicionamiento terapéutico No. 2 de 2021 (Informe final)

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social- MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Grupo desarrollador**

#### **Dirección técnica**

Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

Jefatura de estudios analíticos, económicos y actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS.

#### **Expertos en evaluación de efectividad y seguridad**

Álzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Beltrán Ostos Adriana, MD, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, Magister en Epidemiología Clínica, PhD(c) en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Cortes Ani Julieth. Bacterióloga y laboratorista clínica. MSc Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Chávez Bejarano Diana Rocío. Bacterióloga, especialista Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Huérfano Herrera, César. Químico Farmacéutico. MSc en Farmacología, Magíster en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

López Orozco Diana Marcela. Odontóloga, especialista Epidemiología, estudiante maestría en bioestadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Mesa Bedoya, Luz Estella. Bacterióloga, MSc en Bioestadística, Doctorado en Epidemiología y Bioestadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Ospina Nathalie. Nutricionista Dietista. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sierra Fabio Alexander. Psicólogo, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Vargas González Juan Camilo. Médico, Especialista en Neurología Clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, estudiante de PhD. en Epidemiología y Bioestadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

### **Expertos en evaluación económica**

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Barbosa Ana María, Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Cañón Laura, Economista, MSc en Ciencias Económicas, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Orozco Ramírez Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Romano Giancarlo, Economista, MSc en Ciencias Económicas, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Expertos en las tecnologías en salud**

Segura Diana. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Profesionales clínicos**

Bautista Molano Wilson Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna. Máster y PhD. en Reumatología. Asociación Colombiana Reumatología-ASOREUMA.

Londoño Juan Diego. Médico Cirujano. Especialista en anestesiología y reanimación. Máster en Cuidado Paliativo. Fellow en intervencionismo en dolor crónico y cuidados paliativos. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor

Mejía Sánchez Felipe Andrés. Médico Cirujano. Especialista en anestesiología. Máster en tratamiento del dolor. Fellow en intervencionismo en dolor crónico y cuidados paliativos. Analgésicos-dolor inflamatorio. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor.

### **Profesionales clínicos participantes en los paneles**

Hoyos Gutiérrez Juan Bernardo. Médico cirujano. Especialista en medicina física y rehabilitación, Especialista en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Magíster en Gestión y Políticas de salud Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación.

Saldarriaga Rivera Lina María. Médica cirujana. Especialista en Medicina Interna. Especialista en Reumatología. Asociación Colombiana de Medicina Interna. Asociación Colombiana de Reumatología.

### **Revisores pares DRBCTAS**

Acevedo Pérez Sandra Milena. Química farmacéutica, Especialista en Epidemiología. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Boude Figueredo Liliana Isabel. Médico cirujano, Especialista en gerencia hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Gutiérrez Álvarez Olinda. Médico y Cirujano. Máster en dirección y gestión de los sistemas de la seguridad social. Especialista en Economía y gestión de la salud. Especialista en sistemas de garantía de calidad y auditoria de servicios de salud. Subdirectora de Beneficios en Aseguramiento – Ministerio de Salud y Protección Social.

Montaña Chaparro William Ferney. Médico cirujano, Especialista en epidemiología clínica, MSc en Bioestadística. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocarruncho Ariza Luis Hernando. Químico farmacéutico, MSc. Economía de la salud y farmacoconomía. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Valderrama Báez Dolores Amparo. Médico cirujano, Especialista en Alta Gerencia en el Sistema de Seguridad Social en Salud, Especialista en Administración Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Entidad que solicita la evaluación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 251 de 2021.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante

de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este posicionamiento terapéutico.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Citación**

Álzate Ángel, J.C., Ávila Ibáñez, D.F., Beltrán Ostos, A., López Orozco, D. M., Mesa Bedoya, L. E., Chávez Bejarano, D. R., Huérfano Herrera, C., , ... Vargas González, J.C. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá D.C. 2021.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social - MinSalud, 2021.

## TABLA DE CONTENIDO

|                                                                                                                                                |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO DE ORIGEN OSTEOMUSCULAR INFLAMATORIO .....</b> | <b>15</b>  |
| <b>1 INTRODUCCIÓN.....</b>                                                                                                                     | <b>15</b>  |
| 1.1 GENERALIDADES DE LA CONDICIÓN DE SALUD .....                                                                                               | 19         |
| 1.1.1 Dolor musculoesquelético inflamatorio.....                                                                                               | 19         |
| 1.1.2 Artritis reumatoide.....                                                                                                                 | 21         |
| 1.1.3 Espondiloartropatías.....                                                                                                                | 22         |
| 1.1.4 Artropatía microcristalina.....                                                                                                          | 27         |
| 1.1.5 Artritis gotosa.....                                                                                                                     | 27         |
| 1.1.6 Lupus Eritematoso Sistémico (LES).....                                                                                                   | 28         |
| <b>2 ALCANCE .....</b>                                                                                                                         | <b>29</b>  |
| 2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN PRELIMINAR PRESENTADA AL PANEL DE EXPERTOS .....                                                                 | 30         |
| 2.2 REFINAMIENTO DE LA PREGUNTA.....                                                                                                           | 33         |
| 2.2.1 Panel de expertos.....                                                                                                                   | 33         |
| 2.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN FINAL .....                                                                                                      | 36         |
| 2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO .....                                                                                          | 36         |
| 2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos.....                                                                            | 40         |
| 2.3.3 Población y grupos terapéuticos incluidos .....                                                                                          | 40         |
| 2.4 OBJETIVOS .....                                                                                                                            | 41         |
| <b>3 DESCRIPCIÓN DE LAS TECNOLOGÍAS DEL GRUPO TERAPÉUTICO Y SUS CARACTERÍSTICAS .....</b>                                                      | <b>41</b>  |
| 3.1 GENERALIDADES DEL GRUPO TERAPÉUTICO .....                                                                                                  | 41         |
| 3.2 PRINCIPIOS ACTIVOS QUE CONFORMAN EL GRUPO TERAPÉUTICO .....                                                                                | 43         |
| 3.3 MECANISMO DE ACCIÓN .....                                                                                                                  | 46         |
| 3.4 ESQUEMAS DE DOSIFICACIÓN.....                                                                                                              | 48         |
| 3.5 EFECTOS ADVERSOS .....                                                                                                                     | 51         |
| 3.6 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS .....                                                                                                         | 67         |
| 3.7 INFORMACIÓN DE VIGILANCIA POST – COMERCIALIZACIÓN .....                                                                                    | 68         |
| 3.8 LISTADO DE REGISTROS SANITARIOS DE LAS TECNOLOGÍAS.....                                                                                    | 68         |
| <b>4 EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TECNOLOGÍA.....</b>                                                                        | <b>68</b>  |
| 4.1 METODOLOGÍA .....                                                                                                                          | 68         |
| 4.1.1 Preguntas de investigación .....                                                                                                         | 69         |
| 4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud .....                                                    | 69         |
| 4.1.3 Búsqueda de información.....                                                                                                             | 70         |
| 4.1.4 Criterios de elegibilidad .....                                                                                                          | 70         |
| 4.1.5 Extracción de información .....                                                                                                          | 73         |
| 4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios.....                                                                                      | 73         |
| 4.1.7 Evaluación de la certeza en la evidencia .....                                                                                           | 73         |
| 4.1.8 Síntesis de la evidencia y análisis estadístico.....                                                                                     | 73         |
| 4.2 RESULTADOS .....                                                                                                                           | 74         |
| 4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios .....                                                                        | 74         |
| 4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios.....                                                                                               | 74         |
| 4.2.3 Síntesis de la evidencia.....                                                                                                            | 74         |
| <b>5 EVALUACIÓN ECONÓMICA.....</b>                                                                                                             | <b>100</b> |



|            |                                                                                   |            |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>5.1</b> | <b>METODOLOGÍA</b>                                                                | <b>101</b> |
| 5.1.1      | <i>Problema de decisión y marco del análisis</i>                                  | 101        |
| 5.1.2      | <i>Métodos de modelación</i>                                                      | 104        |
| 5.1.3      | <i>Identificación, medición y valoración de los costos</i>                        | 108        |
| 5.1.4      | <i>Probabilidades de transición</i>                                               | 113        |
| 5.1.5      | <i>Desenlaces y valoración</i>                                                    | 115        |
| 5.1.6      | <i>Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad</i>                    | 116        |
| <b>5.2</b> | <b>RESULTADOS</b>                                                                 | <b>117</b> |
| 5.2.1      | <i>Caso base</i>                                                                  | 117        |
| 5.2.2      | <i>Análisis de sensibilidad</i>                                                   | 119        |
| 5.2.3      | <i>Conclusiones y discusión</i>                                                   | 125        |
| <b>6</b>   | <b>VALORACIÓN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO</b>                                 | <b>127</b> |
| 6.1        | <b>METODOLOGÍA</b>                                                                | <b>127</b> |
| 6.1.1      | <i>Participantes</i>                                                              | 127        |
| 6.1.2      | <i>Desarrollo del panel</i>                                                       | 127        |
| 6.1.3      | <i>Votación</i>                                                                   | 128        |
| 6.1.4      | <i>Resultados</i>                                                                 | 129        |
| 6.1.5      | <i>Discusión</i>                                                                  | 129        |
| 6.2        | <b>RECOMENDACIÓN DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO</b>                               | <b>130</b> |
| 6.3        | <b>CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES ADICIONALES DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO</b> | <b>132</b> |
| <b>7</b>   | <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                                                 | <b>134</b> |
|            |                                                                                   | <b>144</b> |

## Listado de tablas

|                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabla 1. Pregunta de investigación preliminar presentada al panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de primera línea en el dolor osteomuscular inflamatorio .....                                            | 30  |
| Tabla 2. Pregunta de investigación preliminar presentada al panel de expertos en estructura PICO para tratamiento farmacológico de segunda línea en el dolor osteomuscular inflamatorio .....                                               | 32  |
| Tabla 3. Pregunta 1 en formato PICOT ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de primera línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio? ..... | 36  |
| Tabla 4. Pregunta 2 en formato PICOT ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de segunda línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio? ..... | 38  |
| Tabla 5. Principios activos según clasificación por grupo terapéutico, empleados en el manejo del dolor crónico no oncológico de origen inflamatorio .....                                                                                  | 44  |
| Tabla 6. Esquemas de dosificación .....                                                                                                                                                                                                     | 48  |
| Tabla 7. Efectos adversos de los principios activos evaluados .....                                                                                                                                                                         | 51  |
| Tabla 8. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados .....                                                                                                                                                        | 67  |
| Tabla 9. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.....                                                                                                                                 | 69  |
| Tabla 10. Clasificación de los desenlaces .....                                                                                                                                                                                             | 70  |
| Tabla 11 Medidas resultado de efectividad .....                                                                                                                                                                                             | 83  |
| Tabla 12 Medidas resultado de seguridad. ....                                                                                                                                                                                               | 92  |
| Tabla 13 Medidas resultado de efectividad. ....                                                                                                                                                                                             | 100 |
| Tabla 14. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica.....                                                                                                                                                                | 102 |
| Tabla 15. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico.....                                                                                                                                                                             | 103 |
| Tabla 16. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de comparación.....                                                                                                                                            | 110 |

|                                                                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabla 17. Costo anual del tratamiento farmacológico para cada grupo terapéutico .....                                                                                                                          | 111 |
| Tabla 18. Costo anual de los eventos en salud .....                                                                                                                                                            | 113 |
| Tabla 19. Probabilidades asociadas a los eventos adversos .....                                                                                                                                                | 114 |
| Tabla 20. Ponderaciones de utilidad .....                                                                                                                                                                      | 116 |
| Tabla 21. Resultados del grupo 1: análisis incremental .....                                                                                                                                                   | 118 |
| Tabla 22. Resultados grupo 1: análisis del beneficio monetario neto.....                                                                                                                                       | 118 |
| Tabla 23. Resultados del grupo 2: análisis incremental .....                                                                                                                                                   | 118 |
| Tabla 24. Resultados grupo 2: análisis del beneficio monetario neto.....                                                                                                                                       | 119 |
| Tabla 25. Resultados del grupo 3: análisis incremental .....                                                                                                                                                   | 119 |
| Tabla 26. Resultados grupo 3: análisis del beneficio monetario neto.....                                                                                                                                       | 119 |
| Tabla 27. Posiciones de los medicamentos evaluados según el análisis económico .....                                                                                                                           | 126 |
| Tabla 28. Resultados votación posicionamiento del tratamiento farmacológico en primera línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio..... | 129 |
| Tabla 29. Resultados votación posicionamiento del tratamiento farmacológico de segunda línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio..... | 129 |
| Tabla 30. Posicionamiento terapéutico del tratamiento farmacológico en primera línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio.....         | 131 |
| Tabla 31. Posicionamiento terapéutico del tratamiento farmacológico en segunda línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio.....         | 131 |
| Tabla 32. Moléculas no incluidas en el posicionamiento de dolor crónico no oncológico de origen Inflamatorio.....                                                                                              | 131 |

## Listado de Figuras

|                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figura 1. Clasificación ATC de medicamentos empleados en el tratamiento del dolor crónico de origen inflamatorio .....      | 46  |
| Figura 2. Modelo de decisión .....                                                                                          | 107 |
| Figura 3. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado .....                                                | 120 |
| Figura 4. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión .....                                             | 121 |
| Figura 5. Análisis de sensibilidad probabilístico: curva de aceptabilidad .....                                             | 122 |
| Figura 6. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado .....                                                | 122 |
| Figura 7. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión .....                                             | 124 |
| Figura 8. Análisis de sensibilidad probabilístico: curva de aceptabilidad .....                                             | 124 |
| Figura 9. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión .....                                             | 125 |
| Figura 10. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico ..... | 128 |

## Lista de abreviaturas y siglas

|          |                                                                              |
|----------|------------------------------------------------------------------------------|
| ACR      | Colegio Americano de Reumatólogos                                            |
| AEMPS    | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios                      |
| AINES    | Antinflamatorios no esteroideos                                              |
| ANVISA   | Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil                           |
| APS      | Artropatía psoriásica                                                        |
| AR       | Artritis reumatoide                                                          |
| ASAS     | Ankylosing Spondylitis Assessment of Spondylarthritis international society  |
| ATC      | Anatomical Therapeutic Chemical classification                               |
| AVD      | Años vividos con discapacidad                                                |
| BASDAI   | Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index                                   |
| BASFI    | Índice funcional de Bath                                                     |
| BASMI.   | Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index                                  |
| BPI.     | Subescala de sueño                                                           |
| CASPAR   | Classification criteria for Psoriatic Arthritis                              |
| COPCORD  | Programa Orientado a la Comunidad para el Control de Enfermedades Reumáticas |
| COX-1    | Ciclooxigenasa -1                                                            |
| COX-2    | Ciclooxigenasa -2                                                            |
| COXIB    | Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2                                |
| DE       | Desviación estándar                                                          |
| DeCS     | Descriptores en Ciencias de la Salud                                         |
| DM       | Diferencia de medias                                                         |
| DME      | Diferencia de medias estandarizadas                                          |
| EA       | Espondilitis anquilosante                                                    |
| EAS.     | Espondiloartropatías                                                         |
| ECA      | Ensayo clínico aleatorizado                                                  |
| EMA      | European Medicines Agency                                                    |
| Emtree   | Embase Subject Headings                                                      |
| EULAR    | Liga Europea Contra el Reumatismo                                            |
| EuroqQol | Cuestionario calidad de salud auto percibida                                 |
| EVA      | Escala análoga visual del dolor                                              |
| FARMES   | Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad                      |
| FDA      | Food and Drug Administration                                                 |
| FR       | Factor Reumatoide                                                            |
| g        | Gramo                                                                        |
| GCPS     | Graded Chronic Pain Scale                                                    |
| HAQ      | Health Assesment Questionnaire                                               |
| IL17A    | Anti interleuquina 17                                                        |

|           |                                                                                   |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| INVIMA.   | Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos                      |
| LES       | Lupus eritematoso sistémico                                                       |
| MCGILL    | Multidimensional evaluación cuantitativa y cualitativa del dolor                  |
| MeSH      | Medical Subject Headings                                                          |
| MHRA      | Medicines and Healthcare products Regulatory Agency                               |
| mg        | miligramo                                                                         |
| ODI.      | Oswestry Disability Index                                                         |
| OMS       | Organización mundial de la salud                                                  |
| PCC       | Péptido Cíclico Citrulinado                                                       |
| PCR       | Proteína C reactiva                                                               |
| PFC       | Pirofosfato de calcio                                                             |
| PGE2      | Prostaglandina E2                                                                 |
| RAQOL     | Rheumatoid arthritis quality of life                                              |
| RSL       | Revisión Sistemática de Literatura                                                |
| SF-36 BPS |                                                                                   |
| SF- 36    | Bodily Pain Scale                                                                 |
| TNFa      | Factor de necrosis tumoral alfa                                                   |
| UMS       | Urato monosódico                                                                  |
| VSG       | Velocidad de Sedimentación Globular                                               |
| WPAI:SHP  | Work productivity and activity impairment questionnaire - specific health problem |

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio

### 1 Introducción

El proceso de posicionamiento terapéutico es un análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica, o una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma clase con el fin de optimizar la prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos. Por lo tanto, busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas del mismo grupo para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la mejor evidencia científica disponible (1). Pueden requerirse tantos ejercicios de posicionamiento como subgrupos de aplicación clínica dentro de la condición existan, tales como etapas, severidad, riesgo pronóstico, entre otros.

Teniendo en cuenta que el alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, el presente informe se realizó a solicitud de la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito de realizar dos ejercicios de posicionamiento de medicamentos para tratamiento del dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio. La realización de estos ejercicios partió de la siguiente lista preliminar de medicamentos:

- N02BE-Anilidas (acetaminofén)
- AINES selectivos y no selectivos:
  - M01AB Derivados del ácido acético
  - M01AC Oxicams
  - M01AE Derivados del ácido propiónico
  - M01AG Fenamatos
  - M01AH Coxibs
- AINES en combinación con no psicolépticos:
  - M03BA, M03BX, A03DB – Combinaciones analgésicos no esteroideos
- Opioides moderados o débiles:
  - N02AA Alcaloides opioides naturales.
  - N02AB Opioides derivados de la fenilpiperidina
  - N02AE Opioides derivados de la oripavina
  - N02AX Otros opioides
- Opioides débiles y moderados en combinación con otros analgésicos:
  - N02AJ Opioides en combinación con no opioides
- Neuromoduladores
  - N03A Antiepilépticos
  - N06A Antidepresivos

Para realizar el presente posicionamiento terapéutico se conformó un grupo desarrollador en el cual participaron expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), químicos farmacéuticos y profesionales clínicos (reumatólogos, médicos internistas, médicos fisiatras, y médicos especialistas en cuidados paliativo y en dolor) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio. En el documento anexo (informe de gestión del espacio participativo) se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

Como el posicionamiento terapéutico implica la determinación de la posición de cada opción terapéutica frente a sus alternativas disponibles, las cuales deben contar con indicación específica para la condición de salud, y tener registros comercializados a la fecha de corte de la evaluación (esto significa que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados), de acuerdo con el ente regulador, a saber, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), los juicios en que se basa el ordenamiento de las intervenciones están soportados en los resultados de una evaluación de efectividad y seguridad y una evaluación económica.

Para la realización del posicionamiento terapéutico se requiere agotar varias fases. La primera de ellas se refiere a la definición del alcance, búsqueda en base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés y que cuenten con registros sanitarios en los estados ya mencionados, seguido por una revisión sistemática de efectividad y seguridad, luego de la cual, se confirman las intervenciones que son candidatas para incluir en las fases posteriores de consecución de evidencia y en el ejercicio de posicionamiento. Estas intervenciones son descritas en el apartado de tecnologías sanitarias, en la cual se incluye información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas. La fase siguiente, que se define a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, es la realización de los análisis de costo-efectividad, de acuerdo con la evidencia que esté disponible. En cualquiera de los escenarios que no sea posible los ejercicios de evaluación económica debido a la ausencia de evidencia en la literatura, se calculan los costos del tratamiento asociados a cada tecnología que hacen parte de la evidencia que orienta el ejercicio final de posicionamiento. Finalmente, se evalúan a partir de la evidencia arrojada por la revisión de literatura, algunas consideraciones particulares del uso de las tecnologías sanitarias y que requieren de abordajes específicos dada su naturaleza o forma de indicación en la práctica clínica, esto es, algunos usos en circunstancias especiales de presentación de la condición de estudio.

Toda la evidencia recuperada permite plantear una pregunta de investigación totalmente depurada para cada grupo terapéutico que guía el ejercicio de posicionamiento, en un espacio de deliberación informado en la evidencia



recuperada en cada fase del proceso. Si bien, el objetivo del posicionamiento es como ya se mencionó el ordenamiento de las intervenciones frente a sus alternativas disponibles en el país y con evidencia, otras conclusiones importantes para orientar la práctica clínica son susceptibles de obtenerse en cada fase del desarrollo de los informes de posicionamiento, y son incluidas como garantía de transparencia y conclusiones del proceso.

Para definir el alcance de la evaluación de efectividad y seguridad (es decir, la población, intervenciones, comparadores y desenlaces) el grupo desarrollador construyó una pregunta de investigación preliminar a partir de las siguientes fuentes: (a) revisión de registros sanitarios en el INVIMA con moléculas aprobadas para el tratamiento de la condición de salud y que cuenten con registros sanitarios en los estados mencionados anteriormente, (b) estándares sobre el manejo de la condición de salud en el país e internacionales (guías de práctica clínica y protocolos de manejo) y (c) revisiones sistemáticas de la literatura. Esta pregunta preliminar fue llevada a un proceso de deliberación formal en un panel de expertos en el tratamiento de la condición de salud, el cual dio lugar a la pregunta de investigación de la fase dos del desarrollo de este informe de posicionamiento: el proceso de búsqueda, tamización, selección y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad.

Durante el proceso de determinación de alcance, objetivos, revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de seguridad y efectividad, es posible que algunas intervenciones que no cuentan con registro INVIMA para la condición de interés, o tecnologías no disponibles en Colombia sean revisadas (en el apartado correspondiente a la definición del alcance y de la evaluación de efectividad y seguridad) con el fin de reconocer el estado del arte sobre el manejo de la condición de interés y como estrategia para resolver muchas de las limitaciones derivadas de ausencia de evidencia de comparaciones directas entre las intervenciones disponibles en el país. Con la intención de lograr una representación mucho más fiel del contexto de salud colombiano y que oriente de manera significativa el ejercicio de posicionamiento terapéutico, se incluyeron análisis estadísticos de comparaciones indirectas, utilizando evidencia de intervenciones no disponibles o no autorizadas en el país como intervenciones puentes para lograr las comparaciones de interés, que para el caso de este posicionamiento, son las comparaciones entre todas las intervenciones que tienen una misma indicación en el abordaje clínico de la condición de interés, aprobadas por el organismo regulador INVIMA, y se encuentran en los estados de comercialización mencionados anteriormente. La información sobre estas tecnologías se sintetiza brevemente en las dos primeras fases del proceso (definición del alcance y evaluación de efectividad y seguridad), para minimizar el riesgo de sesgo de información desde un punto de vista técnico y para soportar muchas de las decisiones y discusiones llevadas a cabo con los expertos en la atención de la condición, sin embargo, es necesario dejar claro, que el análisis y ejercicio final de posicionamiento terapéutico

se limita a las tecnologías en salud con aprobación por parte del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en la condición de interés. A lo largo del proceso iterativo que lleva al ejercicio final de valoración del posicionamiento se hacen explícitas solo aquellas intervenciones que harán parte del ordenamiento, sea porque se encuentren aprobadas por el ente regulador para su uso en el país y cuenten con evidencia de efectividad y seguridad para la condición de estudio.

Es importante aclarar también que la referencia que se hace a algunas tecnologías no aprobadas en Colombia durante el refinamiento del alcance y la consecución de evidencia para estructurar las discusiones y guiar el ejercicio de posicionamiento, no es una validación, ni recomendación de su uso en el contexto colombiano.

La realización de la evaluación económica es fruto de agotar las fases anteriores. Para definir las preguntas que guían este ejercicio, es necesario analizar toda la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, información sobre probabilidades de los eventos en salud y los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición. Las preguntas específicas de evaluación económica luego de este análisis guían la consecución de evidencia para esta fase del desarrollo del informe. Sin embargo, muchas de las limitaciones provenientes de la escasa evidencia y en ocasiones nula evidencia o resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, obligan a que los ejercicios de modelamiento que se desarrollan sobre la condición no puedan llevarse a cabo. Estos resultados también se presentan en las conclusiones del informe como vacíos de conocimiento que aún deben abordarse en futuras investigaciones. En cualquier caso, con el objetivo de guiar también desde el punto de vista económico las decisiones de ordenamiento final, la identificación y costeo de las intervenciones son presentadas como evidencia de esta fase.

A lo largo del desarrollo de este informe y de consecución de evidencia para soportar el ejercicio de posicionamiento, se llevaron a cabo cuatro paneles en los que participaron expertos clínicos, convocados a través de distintas sociedades científicas, con el propósito de garantizar la representatividad de los profesionales de salud participantes en la valoración del posicionamiento terapéutico. Los paneles fueron:

- Panel de presentación del posicionamiento y refinamiento del alcance de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de resultados de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de insumos y refinamiento del modelo para la evaluación económica.
- Panel de valoración del posicionamiento terapéutico.

Finalmente, con el ánimo de guiar al lector en la lectura de este informe de posicionamiento terapéutico, se describe a continuación los capítulos que lo componen y la parte del proceso que desarrollan:

- Capítulo 1: Introducción. Describe cómo se realiza el proceso de posicionamiento terapéutico y describe la condición de salud de interés.
- Capítulo 2. Alcance. Describe el proceso llevado a cabo para plantear y refinar la pregunta de investigación, dando cuenta de las conclusiones del primer panel de expertos.
- Capítulo 3. Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características. Describe las tecnologías en salud con indicación INVIMA para la condición en salud de interés.
- Capítulo 4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología. Presenta la metodología y resultados de las revisiones de literatura realizadas para evaluar la evidencia sobre efectividad y seguridad de las tecnologías evaluadas. Como se indicó anteriormente algunas tecnologías sin indicación INVIMA aparecen en este capítulo dado que se incluyen para hacer comparaciones de efectividad entre las tecnologías que se posicionarán.
- Capítulo 5. Evaluación económica. Presenta la metodología y los resultados de los análisis económicos y evaluaciones de costo-efectividad llevadas a cabo. Las tecnologías que se incluyen en esta evaluación son las que tienen indicación INVIMA y para las que se encontró evidencia de efectividad y seguridad.
- Capítulo 6. Valoración del posicionamiento terapéutico. Da cuenta del proceso llevado a cabo para hacer el ordenamiento final de las opciones terapéuticas y las consideraciones adicionales a las que hubo lugar. Puede incluir uno o más ejercicios de ordenamiento dependiendo de los subgrupos poblacionales o líneas de tratamiento definidos en el alcance.

Este documento será de utilidad en la práctica clínica para los profesionales involucrados en la prescripción de medicamentos relacionados con el tratamiento farmacológico para el tratamiento del dolor inflamatorio de origen no oncológico, tales como médicos generales y especialistas, así como aquellos profesionales involucrados en el seguimiento, como el personal de enfermería, farmacia, entre otros.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen un informe completo y un resumen ejecutivo. Estos resultados del posicionamiento no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados serán utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

## **1.1 Generalidades de la condición de salud**

### **1.1.1 Dolor musculoesquelético inflamatorio**

El dolor inflamatorio es la hipersensibilidad al dolor que ocurre en respuesta al daño y a la inflamación tisular de diferentes tejidos, entre ellos, el sistema musculoesquelético (2). Existen múltiples desórdenes del sistema musculoesquelético cuyo síntoma cardinal es el dolor inflamatorio. Encontramos

desde trastornos repentinos y de corta duración, como fracturas y esguinces, a enfermedades crónicas que ocasionan restricciones de las habilidades funcionales y discapacidad persistente (3).

Estos trastornos pueden afectar (4)

- Articulaciones y entesitis (artritis reumatoide, gota, espondiloartropatías).
- La columna vertebral (espondiloartropatías).
- Varios sistemas o regiones del cuerpo (dolor regional o generalizado y enfermedades inflamatorias, entre ellas los trastornos del tejido conectivo o la vasculitis, que tienen manifestaciones musculoesqueléticas, como el lupus eritematoso sistémico).

El dolor lumbar es el principal factor que se atribuye a la carga general de trastornos musculoesqueléticos; dos tercios de los adultos sufren de dolor lumbar, de hecho, es el segundo motivo de consulta más frecuente a nivel mundial, a su vez, constituye el síntoma cardinal de un grupo de artritis que afectan en forma predominante a la columna vertebral y que afectan a personas jóvenes como lo son las espondiloartropatías, las cuales, pueden generar una importante discapacidad de no ser tratadas en forma oportuna (5,6). Por otra parte, respecto a los trastornos musculoesqueléticos, se reconocen como la principal causa de rehabilitación en todo el mundo, generando una carga de morbilidad considerable, aproximadamente 1710 millones de personas en todo el mundo presentan este tipo de condiciones (7,8).

A su vez, los trastornos musculoesqueléticos son también los que más contribuyen a los años vividos con discapacidad (AVD) en todo el mundo, ya que representan aproximadamente 149 millones de AVD, lo que equivale al 17% de todos los AVD a nivel mundial (7).

Se ha estimado que los costos económicos de los desórdenes musculoesqueléticos, en términos de días perdidos de trabajo e invalidez, se calculan en 215 mil millones de dólares al año en Estados Unidos. En Europa estos costos representan un 2.6 % a 3.8% del producto interno bruto, 40% a 50% se debe a trastornos músculo esqueléticos (9).

En Colombia, en el estudio de Londoño y cols 2018, se estimó la prevalencia de diferentes desórdenes musculoesqueléticos, utilizando la estrategia del Programa Orientado a la Comunidad para el Control de Enfermedades Reumáticas (COPCORD, por sus siglas en inglés). En este estudio, el malestar musculoesquelético dado por dolor, inflamación, o rigidez, fue reportado por 4.947 (74%) personas, con una intensidad de dolor según la escala análoga visual del dolor (EVA) (de 0 a 10 cm) de 6,67 (Desviación estándar (DE): 2,79) (10). A su vez, de los encuestados, 4.947 (73%) refirieron síntomas osteomusculares alguna vez en la vida, con un promedio de 6,81 (DE: 3,99) en la EVA (7).

En Colombia según el Ministerio de Salud y Protección Social, las compensaciones por enfermedades laborales reportadas por las aseguradoras corresponden a un 29%, con pérdidas de días laborales de un 3.5%, relacionadas con trastornos musculoesqueléticos (9).

Respecto al mecanismo fisiopatológico, la hipersensibilidad al dolor se encuentra regulada por receptores de prostaglandinas, denominados receptores EP1, EP2, EP3, y EP4. En el sitio de la inflamación, la prostaglandina E2 (PGE2) sensibiliza a los nociceptores periféricos vía la activación de los receptores EP2, los cuales, se encuentran presentes en las terminales periféricas de las fibras nerviosas sensoriales de umbral alto, al reducir el umbral de activación nerviosa y aumentar la capacidad de respuesta ocurre el fenómeno clave en la sensibilización periférica (3).

Es por esta razón, que reducir la inflamación es la vía lógica para modular este tipo de dolor. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), bloquean la síntesis de las prostaglandinas y de los tromboxanos vía la enzima ciclooxigenasa, es por esto por lo que son los fármacos de elección (11).

## **1.1.2 Artritis reumatoide**

### **1.1.2.1 Generalidades**

La Artritis Reumatoidea (AR) es un trastorno autoinmunitario crónico inflamatorio, el cual se caracteriza por sinovitis la cual se manifiesta como dolor, inflamación y rigidez articular de múltiples articulaciones, esta inflamación articular puede progresar y generar daño articular irreversible y en consecuencia discapacidad funcional (12).

### **1.1.2.2 Epidemiología**

Un estudio reciente sobre la carga de morbilidad a nivel mundial de los trastornos musculoesqueléticos estimó que aproximadamente 1710 millones de personas en el mundo tienen este trastorno, de los cuales, 13 millones aproximadamente corresponden a AR (13).

La frecuencia de la AR no sólo varía entre los diversos países y regiones, sino también según el sexo y la edad. El trastorno es tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres y mucho más frecuente en las personas mayores que en los adultos jóvenes, con una edad de inicio más frecuente entre los 40 y 60 años (14). Se estima que la AR afecta a aproximadamente el 5% de las mujeres mayores de 55 años, entre quienes la enfermedad resultaría unas 5-10 veces más frecuente que en la población general (15). En Colombia, la prevalencia de AR en mayores de 18 años se estimó en 0,52%, con una prevalencia de 0,29% para el sexo masculino y 1,21% para el sexo femenino, se estableció una relación mujer: hombre de 4,2:1, con una mayor prevalencia (1,97%) en el grupo etario de 70 a 74 años. La

prevalencia de AR para la ciudad de Bogotá fue de 0,33%, en Cundinamarca fue de 0,58% y en Antioquia de 0,49% (7).

### **1.1.2.3 Diagnóstico y pronóstico de la Artritis reumatoide**

Para realizar un diagnóstico correcto, en la actualidad se utilizan los criterios para la clasificación de la AR, del Colegio Americano de Reumatólogos (ACR) en asociación con la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) del año 2010, los cuales, son una combinación de signos y síntomas, así como es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades reumáticas que pueden presentar los mismos síntomas que la AR (16).

Algunos de los parámetros que se miden en sangre, para confirmar el diagnóstico son los siguientes: Velocidad de Sedimentación Globular (VSG); proteína C reactiva (PCR); Factor Reumatoide (FR); anticuerpos anti-PCC (Péptido Cíclico Citrulinado). El factor reumatoide se asocia a una AR más agresiva y con mayor morbilidad (17).

Al ser la AR una enfermedad progresiva, cuyo avance puede ser extremadamente rápido, realizar un diagnóstico oportuno y adecuado resulta vital, así como, instaurar de forma temprana un tratamiento efectivo. Sin tratamiento, la progresión de la enfermedad puede conducir a un daño articular irreversible (15).

### **1.1.2.4 Tratamiento de la Artritis reumatoide**

Existen dos pilares del tratamiento de este grupo de pacientes los cuales consisten en el control del dolor el cual se lleva a cabo con fármacos analgésicos y antiinflamatorios (fármacos dirigidos a aliviar el dolor y la inflamación a corto plazo) como los AINES y los glucocorticoides (18). Por otra parte, en controlar la actividad y así evitar la progresión de la enfermedad con los fármacos modificadores de la enfermedad, que pueden frenar la progresión clínica de la AR como los Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) convencionales y biológicos (19).

## **1.1.3 Espondiloartropatías**

### **1.1.3.1 Generalidades**

Las espondiloartropatías (EAS) son un grupo de enfermedades reumáticas interrelacionadas que comparten características clínicas, patogénicas, genéticas, radiográficas, epidemiológicas y de respuesta terapéutica, dentro de las cuales se incluyen, la espondilitis anquilosante (AS), la artropatía psoriásica (APS), la espondilitis con enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reactiva, a su vez, aquellos pacientes que tienen manifestaciones clínicas típicas de espondiloartropatía pero que no cumplen con los criterios de alguna de las anteriores se considera que pertenecen al grupo de pacientes con espondiloartropatías indiferenciadas (20,21).



Así mismo, los pacientes con espondiloartropatías se pueden diferenciar de acuerdo con su presentación clínica como pacientes con manifestaciones axiales o periféricas (22). De los pacientes con compromiso axial, dependiendo de los hallazgos en las imágenes diagnósticas, se pueden distinguir entre pacientes con espondiloartropatías con compromiso axial radiográfico y con compromiso axial no radiográfico (22)(23)(24)(25).

El tratamiento inicial para todas las espondiloartropatías se realiza con AINES como primera opción de tratamiento; sin embargo, en aquellos pacientes que presentan falla terapéutica o intolerancia farmacológica a los AINES, se inician medicamentos modificadores de la enfermedad convencionales o terapia biológica (25). El enfoque terapéutico es similar para todas las espondiloartropatías excepto para la artritis psoriásica (23).

### 1.1.3.2 Espondilitis Anquilosante

La espondilitis se refiere a inflamación de la vértebra o «espondilos» y anquilosante se refiere a compromiso fibrótico o con osificaciones que forman uniones entre articulaciones de la columna, tanto articulaciones facetarias como discos intervertebrales (24). Estas uniones en un principio son afectadas por un proceso inflamatorio subagudo o crónico, con edema adyacente. Posteriormente, las lesiones erosivas se vuelven inactivas y se produce formación de tejido óseo, que llena el espacio erosionado y forma puentes entre huesos y hacia el extremo del ligamento afectado, creando una nueva entesis (21). La espondilitis anquilosante (EA) es una artropatía que se encuentra dentro del grupo de artropatías seronegativas (con antígeno reumatoideo negativo), siendo la entidad más común y representativa de ellas (26). Se caracteriza por inflamación crónica del esqueleto axial, con dolor de espalda de tipo inflamatorio y rigidez progresiva, que también puede involucrar caderas, hombros, articulaciones periféricas y entesis (que corresponden a sitios de inserción de ligamentos, músculos, fascias o cápsulas en un segmento óseo) (22).

### Epidemiología

Es una enfermedad que afecta principalmente a jóvenes a partir de la segunda década de la vida; sin embargo, hay formas infantiles de la enfermedad. Se ha encontrado que la edad promedio de inicio de la enfermedad es 27,7 años en pacientes con HLA-B27 negativos y 24,8 años en HLA-B27 positivos, afectando predominantemente a hombres (64%) (21). En Colombia, un estudio retrospectivo realizado en 2005 que incluyó 139 pacientes con EAS mostró una relación hombre: mujer de 3 a 1, edad de inicio promedio de 27,8 años y positividad del HLA-B27 en 87% de los pacientes. Se ha estimado una prevalencia de la enfermedad que varía según la zona geográfica, desde 0,1% a 1,8% en poblaciones europeas. También se ha informado una incidencia que varía entre 0,5 y 14/100.000 (8).

En Colombia en el estudio de Londoño y cols 2018, se estimó una prevalencia de Espondilitis anquilosante de 0,11% IC (0,03-0,36) (7).

### **Diagnóstico y Pronóstico**

En la actualidad para la detección de pacientes adultos con Espondiloartritis Axial y dolor lumbar se utilizan los criterios clasificatorios de Berlín (27), criterios de Calín (28) o del grupo ASAS (Ankylosing Spondylitis Assessment of Spondyloarthritis international society) (22) estos criterios se utilizan para todas las variedades de espondiloartropatías, para el caso de la artritis psoriásica existe un grupo de criterios diferentes (29).

### **Tratamiento**

El manejo inicial se realiza con AINES como primera opción de tratamiento; sin embargo, en aquellos pacientes que presentan falla terapéutica o intolerancia farmacológica a AINES se recomienda el inicio de terapia con un iTNFa (inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa) o con un anti IL17A (anti interleuquina 17) (26). El enfoque terapéutico es similar para todas las espondiloartropatías excepto para la artritis psoriásica (22).

#### **1.1.3.3 Artritis Psoriásica (APs)**

##### **Generalidades**

La APs es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema musculoesquelético asociada a la presencia de psoriasis cutánea, y generalmente a un factor reumatoide negativo (30).

El espectro de manifestaciones clínicas de estos pacientes, su gravedad y su pronóstico son muy variables. Pueden presentar un síndrome pelvis raquídeo, una oligoartritis generalmente asimétrica con afección predominante en las extremidades inferiores, una entesopatía y manifestaciones cutáneas, oftalmológicas, cardiopulmonares y renales (31).

##### **Epidemiología**

La psoriasis afecta a 2 a 3% de la población mundial y la artritis psoriásica afecta incluso al 30% de estos pacientes. La edad de manifestación es en la cuarta década de la vida (31). La prevalencia de artritis psoriásica aumenta con la severidad y duración de la psoriasis; sin embargo, la severidad de la enfermedad de la piel sólo se asocia débilmente con la gravedad de la enfermedad articular. La incidencia es de aproximadamente 2.7 casos por cada 100 pacientes con psoriasis (30)(31).

Se estima que entre los pacientes con psoriasis un 7 a un 42% tienen o tendrán artritis psoriásica (31)(32) esta enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres, puede desarrollarse en cualquier momento de la vida, pero es más probable que aparezca después de los 20 años; si bien, no es una enfermedad hereditaria en



comparación con la población general, es más probable que la descendencia de los pacientes también desarrolle este tipo de artritis (33).

### Diagnóstico y pronóstico

El diagnóstico de la enfermedad es esencialmente clínico. Con la intención de mejorar los criterios diagnósticos y adecuarlos a la realidad de la práctica clínica se desarrollaron los criterios CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) basados en datos prospectivos, con una especificidad del 0,987 y una sensibilidad del 0,914 (30).

En cuanto al pronóstico, se ha evidenciado que las erosiones, a los 5 años de seguimiento, se presentan en al menos el 60% de los pacientes (29). Diferentes estudios que analizan el impacto en la calidad de vida de los pacientes, mediante test de valoración de salud como son el HAQ (cuestionario de valoración de salud), el EuroQol y el índice de Steinbrocker, demuestran que los pacientes con APs presentan una función y calidad de vida equivalente a la artritis reumatoide (AR), en estudios longitudinales utilizando como medida el HAQ se ha observado que tan solo el 28% de los pacientes no presentan ningún tipo de incapacidad (23).

En un estudio que analiza la incapacidad laboral y el impacto en la función, comparando a pacientes con APs y espondilitis anquilosante (EA), se observó que el 46% de los pacientes con EA presenta algún tipo de incapacidad laboral, a diferencia de la APs en la cual esta incapacidad está presente en el 28% de los pacientes (31). Sin embargo, depende de la edad y del tiempo de evolución, y no de la singularidad de la enfermedad. De esta manera, el impacto tanto laboral como en la función es similar en ambas enfermedades. Todos estos datos demuestran que la carga de la enfermedad en la APs es cuando menos similar a otras poliartritis inflamatorias (29).

### Tratamiento

La artritis psoriásica es una enfermedad heterogénea y potencialmente severa la cual requiere un tratamiento multidisciplinario cuya meta es alcanzar la remisión de la enfermedad, los AINES se administran con el fin de aliviar el dolor (23). En pacientes con poliartritis, factores de mal pronóstico, y en aquellos con compromiso cutáneo severo, se debe iniciar de manera temprana un FARMEc, como por ejemplo el metotrexato, sin embargo, en aquellos pacientes que no responden al tratamiento se pueden utilizar otra clase medicamentos como los FARME biológicos y medicamentos con otros mecanismos de acción (32).

#### 1.1.3.4 Espondiloartritis indiferenciada

##### Generalidades

Los pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos establecidos para las distintas entidades del grupo, pero sí presentan unos rasgos comunes que las

identifican con las espondiloartropatías reciben el diagnóstico de espondiloartropatía indiferenciada (21).

El espectro de manifestaciones clínicas de estos pacientes, su gravedad y su pronóstico son muy variables. Pueden presentar un síndrome pelvis raquídeo, una oligoartritis generalmente asimétrica con afección predominante en extremidades inferiores, una entesopatía y manifestaciones cutáneas, oftalmológicas, cardiopulmonares y renales (27).

### **Epidemiología**

La prevalencia de las espondiloartropatías indiferenciadas en la población general es difícil de establecer por tratarse de una entidad recientemente aceptada con unos criterios diagnósticos específicamente clínicos y porque en muchas ocasiones es un diagnóstico provisional (34).

Braun et al publicaron un estudio realizado en la población blanca de Berlín (Alemania) en el que encontraron una prevalencia del 1,9% para las espondiloartropatías, las más frecuentes eran la espondilitis anquilosante con un 0,86% y la espondiloartropatía indiferenciada con un 0,67% (35). En Colombia la prevalencia estimada fue de 0,28% IC (0,07-0,36) (8).

#### **1.1.3.5 Artritis reactiva**

##### **Generalidades**

La artritis reactiva usualmente ocurre como consecuencia de una activación de los linfocitos T en las articulaciones desencadenado por una infección del tracto gastrointestinal o genitourinario, la cual libera mediadores inflamatorios generando una sinovitis aséptica, se considera que existe una estrecha relación entre la infección, factores genéticos y anormalidades inmunológicas. Adicionalmente, las alteraciones en la microflora gastrointestinal pueden estar relacionadas con la incidencia de esta enfermedad (12,36).

##### **Epidemiología**

La artritis reactiva afecta usualmente a personas entre los 18 y 40 años, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres, a nivel mundial su incidencia es variable y oscila entre 0.6-30 por 10,000 habitantes (12,25).

#### **1.1.3.6 Espondiloartritis enteropática (Colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn)**

##### **Generalidades**

La artritis enteropática es una variedad de espondiloartritis que ocurre en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y otros trastornos gastrointestinales (22,37).

Los síntomas musculoesqueléticos son la manifestación extraintestinal más frecuente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y ocurren en el 17-

39% de los pacientes. De hecho, las alteraciones articulares pueden ser diagnosticadas antes, de manera simultánea o después del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, a su vez, el compromiso puede ser en el esqueleto axial o periférico (37).

## **Epidemiología**

Las estimaciones de incidencia y prevalencia de esta condición son variables a nivel mundial, esta variación obedece a múltiples factores entre ellos a diferencias en los criterios utilizados para la identificación de estos pacientes (22). En los países occidentales la incidencia y prevalencia estimadas para la enfermedad de Crohn oscilan entre 6-15/100,000 y 50-200/100,000 respectivamente, y de 8-14/100,000 y 120-200/100,000 para la colitis ulcerativa (37).

### **1.1.4 Artropatía microcristalina**

#### **1.1.4.1 Generalidades**

Los microcristales son responsables de algunas de las artropatías más complejas y comunes, las cuales, se acompañan con frecuencia por un dolor severo e intenso y por reacciones inflamatorias (38). Los principales causantes son los cristales de urato monosódico (UMS) responsables de la gota, pirofosfato de calcio (PFC) los cuales se depositan también en varias formas clínicas de artropatías, y fosfato básico de calcio asociado a la osteoartritis (39). En este contexto la artritis por microcristales se caracteriza por ataques múltiples y agudos, seguidos por dolor crónico, discapacidad, afectación de la calidad de vida e incremento de la mortalidad (40).

A su vez, los cristales de UMS y PFC pueden activar nociceptores. El dolor en la artritis por microcristales es una expresión del proceso inflamatorio (40). En el curso de estas enfermedades existe una abundante liberación de moléculas inflamatorias, incluyendo prostaglandinas 2 y quininas. La interleuquina-1 representa la citoquina más importante que se libera durante el proceso inflamatorio inducido por cristales. Es por esta razón, que el dolor, es la manifestación clínica más importante de esta variedad de artritis (28).

De este grupo de enfermedades la más frecuente y usualmente de mayor severidad es la artropatía gotosa, por lo que nos vamos a referir a esta condición (41).

### **1.1.5 Artritis gotosa**

#### **1.1.5.1 Generalidades**

La historia natural de la gota articular se caracteriza generalmente por tres períodos: hiperuricemia asintomática, episodios de gota aguda y artritis gotosa crónica (42). Los AINES, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (COXIB), se utilizan habitualmente para tratar la gota aguda (43). La gota no afecta a todos por igual, algunas personas tienen un único episodio, sin que jamás se le

vuelvan a afectar otras articulaciones (41). Otras tienen episodios frecuentes y dolorosos, acompañados de rigidez y daño prolongado en la articulación (44).

#### **1.1.5.2 Epidemiología**

La epidemiología de la gota está estrechamente relacionada con la de la hiperuricemia, su principal factor de riesgo (42). Aproximadamente un 10% de los individuos con hiperuricemia desarrolla gota y entre un 80 y 90% de los pacientes con gota tienen hiperuricemia (44). Algunos autores afirman que se está produciendo un incremento en la incidencia de la gota, aunque la validez de los estudios en los que se basan es baja. De todas formas, dada la fuerte asociación de esta enfermedad con factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y con la edad, es lógico pensar que la prevalencia si puede estar en aumento (43). En Colombia, en el estudio de Londoño y cols 2018, se estimó una prevalencia del 0.56% IC (0.33-0.92), siendo más frecuente en los hombres (7).

#### **1.1.5.3 Diagnóstico y pronóstico**

El diagnóstico de gota se establece al detectar cristales de ácido úrico en el líquido sinovial, así como en los tofos (41,44). La gota también puede diagnosticarse sobre la base del patrón de participación de las articulaciones, síntomas característicos, evolución en el tiempo, nivel de ácido úrico en análisis de sangre y pruebas de imágenes. Las radiografías pueden mostrar daño articular en casos prolongados de gota (42). El ultrasonido y la tomografía computarizada con energía dual pueden mostrar características iniciales de articulaciones afectadas por gota. Estas técnicas de imágenes también ayudan a sugerir el diagnóstico (45).

#### **1.1.5.4 Tratamiento**

En general, se usan AINES para aliviar el dolor y la hinchazón de un episodio agudo, como, por ejemplo, el ibuprofeno, el diclofenaco, entre otros. Estos medicamentos empiezan a actuar dentro de las primeras 24 horas de iniciarlos; la colchicina es otra de las opciones para la crisis de gota, alivia el dolor y la hinchazón en cuadros agudos; sin embargo, puede tener algunos efectos secundarios como diarrea; Ocasionalmente, se pueden usar corticoides, preferiblemente locales (45).

Para controlar los niveles de ácido úrico se encuentran Alopurinol, Febuxostat, entre otros, que previenen nuevos episodios de gota y además de tratar y prevenir la formación de tofos; sin embargo, no alivian el dolor ni la inflamación en crisis agudas (46).

### **1.1.6 Lupus Eritematoso Sistémico (LES)**

#### **1.1.6.1 Generalidades**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja con manifestaciones clínicas variables (47). Estas manifestaciones se asocian a

múltiples autoanticuerpos que inducen la formación y el depósito de complejos inmunes, asociado a otros procesos inmunes (48)

En la mayor parte de los pacientes esta enfermedad se hereda de una forma poligénica. A su vez, las interacciones genéticas con factores medio ambientales, particularmente la exposición a la luz ultravioleta, la infección por el virus Epstein-Barr, y factores hormonales pueden iniciar la enfermedad, resultando en una desregulación inmunológica a nivel de las citoquinas, células T, células B y los macrófagos (49).

El LES puede afectar diversos órganos incluyendo la piel, las articulaciones en la forma de una artritis no erosiva, el sistema nervioso central, los riñones y otros sistemas (50).

#### **1.1.6.2 Epidemiología**

El LES es una enfermedad global asociada a un incremento en el riesgo de muerte prematura, es más frecuente en mujeres, con una frecuencia variable en los diferentes países (49). En Estados Unidos las tasas de incidencia anual oscilan entre 2-7.6 por 100,000 y la prevalencia varía desde un 19-159 por 100,000 dependiendo de la definición utilizada de LES, de los métodos de estimación y de otros factores (51). En Colombia la prevalencia varía entre 41.65-54.47 casos por 100.000, sin embargo, esta estimación es variable dependiendo de la metodología utilizada en los diferentes estudios (49).

#### **1.1.6.3 Diagnóstico y pronóstico**

La complejidad en las manifestaciones clínicas y en la patogénesis del LES generan una dificultad importante en el diagnóstico, particularmente en pacientes en etapas tempranas de la enfermedad, el diagnóstico se basa en la combinación de manifestaciones clínicas y pruebas inmunológicas (48).

#### **1.1.6.4 Tratamiento**

Las metas del tratamiento de los pacientes con LES son alcanzar la remisión, o baja actividad de la enfermedad y prevenir los brotes de actividad (47). Respecto al tratamiento farmacológico, En pacientes con LES leve a moderado los AINES se utilizan en forma regular para aliviar el dolor musculoesquelético inflamatorio. A su vez, los antimaláricos se recomiendan en todos los pacientes, así como, la administración de diferentes inmunosupresores cuya elección y dosis van a variar dependiendo de las manifestaciones clínicas (52,53).

## **2 Alcance**

La definición del alcance del posicionamiento terapéutico es el resultado de un proceso consecutivo que implica la revisión de guías de práctica clínica nacionales e internacionales, la revisión de literatura científica y la revisión y discusión por parte de expertos clínicos con el fin de obtener los escenarios clínicos de utilidad para un

posicionamiento, los grupos y subgrupos de población de interés, las intervenciones que son objeto de posicionamiento y la o las preguntas de investigación que guiarán las evaluaciones de efectividad, seguridad y económica en salud, con los respectivos desenlaces priorizados para lograr las comparaciones de las moléculas al interior de los grupos.

En este posicionamiento se pretende determinar la posición terapéutica de los diferentes AINES con registro ante el INVIMA vigente, en trámite de renovación o temporalmente no comercializado (vigente – en trámite de renovación) y con soporte en la evidencia para la condición, para el tratamiento de pacientes adultos (mayor o igual a 18 años) con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio.

## 2.1 Pregunta de investigación preliminar presentada al panel de expertos

A continuación, en la Tabla 1 y Tabla 2 se presenta la pregunta de investigación preliminar para el manejo de dolor crónico no oncológico osteomuscular inflamatorio para primera y segunda línea de manejo.

**Tabla 1. Pregunta de investigación preliminar presentada al panel de expertos en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de primera línea en el dolor osteomuscular inflamatorio**

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Población</b>                   | <p>Pacientes adultos, con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio que requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artritis Reumatoide (AR)</li> <li>• Artritis Gotosa</li> <li>• Espondiloartritis:</li> <li>• Espondilitis anquilosante</li> <li>• Espondiloartritis seronegativa</li> <li>• Artritis reactiva</li> <li>• Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerativa)</li> <li>• Artritis psoriásica (APs)</li> <li>• Lupus Eritematoso Sistémico (LES) solo síntomas musculoesqueléticos</li> </ul> <p>** Se excluyen mujeres gestantes y en periodo de lactancia, pacientes con insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática.</p> |
| <b>Intervención (Tratamientos)</b> | <p>Tratamiento farmacológico:</p> <p><b>AINES – Derivados del ácido acético</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M01AB05 Diclofenaco</li> <li>• M01AB11 Acemetacina (si hay disponibilidad comercial)</li> <li>• M01AB15 Ketorolaco</li> <li>• M01AB16 Aceclofenaco</li> </ul> <p><b>AINES – Oxicams</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M01AC01 Piroxicam</li> <li>• M01AC05 Lornoxicam</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>M01AC06 Meloxicam</li> </ul> <p><b>AINES – Derivados del ácido propiónico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>M01AE01 Ibuprofeno</li> <li>M01AE02 Naproxeno</li> <li>M01AE03 Ketoprofeno</li> <li>M01AE17 Dexketoprofeno</li> </ul> <p><b>AINES – Fenamatos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>M01AG01 Ácido Mefenámico</li> <li>M01AG02 Ácido Tolfenámico</li> </ul> <p><b>AINES – Coxibs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>M01AH01 Celecoxib</li> <li>M01AH05 Etoricoxib</li> </ul> <p><b>Otros AINES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>M01AX17 Nimesulida</li> </ul> <p><b>AINES en combinación con opioides</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N02AJ08 Ibuprofeno/Codeína</li> <li>N02AJ09 Diclofenaco/Codeína</li> <li>N02AJ13 Acetaminofén/Tramadol</li> <li>N02AJ15 Diclofenaco/Tramadol</li> <li>N02AJ15 Ketorolaco/Tramadol</li> <li>M01AE51 Ibuprofeno/Hidrocodona</li> <li>N02BE Naproxeno/Hidrocodona</li> </ul> <p><b>Antigotosos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>M04AC01 Colchicina</li> </ul> <p><b>Salicilatos y derivados</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>N02BA01 Ácido acetilsalicílico</li> </ul> |
| <b>Comparador(es)</b> | Entre ellos mismos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Desenlaces</b>     | <p><b>Efectividad</b></p> <p><b>Control o reducción del dolor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Graded Chronic Pain Scale (<b>GCPS</b>)</li> <li>Visual Analogue Scale (<b>VAS</b>)</li> <li>Oswestry Disability Index (<b>ODI</b>)</li> <li>Multidimensional evaluación cuantitativa y cualitativa del dolor (<b>MCGILL</b>)</li> <li>SF- 36 Bodily Pain Scale (<b>SF-36 BPS</b>)</li> </ul> <p><b>Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Health Assessment Questionnaire (<b>HAQ</b>)</li> <li>Índice funcional de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (<b>BASFI</b>))</li> <li>Routine Assessment of Patient Index Data 3 (<b>RAPID3</b>)</li> <li>Índice Funcional de Dougados (<b>DFI</b>)</li> <li>Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (<b>BASDAI</b>)</li> <li>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (<b>BASMI</b>)</li> <li><b>Euro-QOL</b></li> <li><b>AS-QOL</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                             |



|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <b>Escala del sueño:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subescala de sueño (BPI)</li> </ul> <b>Años de vida ajustados por calidad (AVAC)</b><br><b>Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)</b><br><b>Seguridad</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida, hospitalizaciones, discapacidad)</li> <li>• Suspensión del tratamiento por eventos adversos</li> </ul> |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2. Pregunta de investigación preliminar presentada al panel de expertos en estructura PICO para tratamiento farmacológico de segunda línea en el dolor osteomuscular inflamatorio**

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Población</b>                   | <p>Pacientes adultos, con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio que requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artritis Reumatoide (AR)</li> <li>• Artritis Gotosa</li> <li>• Espondiloartritis:</li> <li>• Espondilitis anquilosante</li> <li>• Espondiloartritis seronegativa</li> <li>• Artritis reactiva</li> <li>• Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerativa)</li> <li>• Artritis psoriásica (APs)</li> <li>• Lupus Eritematoso Sistémico (LES) solo síntomas musculoesqueléticos</li> </ul> <p>** Se excluyen mujeres gestantes y en periodo de lactancia, pacientes con insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática.</p> |
| <b>Intervención (Tratamientos)</b> | <p>Tratamiento farmacológico:</p> <p><b>AINES Coxibs – Otros AINES:</b></p> <p><b>Cox 2 específicos (Coxibs)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etoricoxib</li> <li>• Celecoxib</li> </ul> <p><b>Cox 2 selectivos (Otros AINES)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meloxicam</li> <li>• Nimesulida</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Comparador(es)</b>              | Entre ellos mismos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Desenlaces</b>                  | <p><b>Efectividad</b></p> <p><b>Control o reducción del dolor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Graded Chronic Pain Scale (GCPS)</li> <li>• Visual Analogue Scale (VAS)</li> <li>• Oswestry Disability Index (ODI)</li> <li>• Multidimensional evaluación cuantitativa y cualitativa del dolor (MCGILL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



- SF- 36 Bodily Pain Scale (**SF-36 BPS**)

**Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:**

- Health Assessment Questionnaire (**HAQ**)
- Índice funcional de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (**BASFI**))
- Routine Assessment of Patient Index Data 3 (**RAPID3**)
- Índice Funcional de Dougados (**DFI**)
- Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (**BASDAI**)
- Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (**BASMI**)
- **Euro-QOL**
- **AS-QOL**

**Escala del sueño:**

- Subescala de sueño (**BPI**)

**Años de vida ajustados por calidad (AVAC)**

**Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)**

**Seguridad**

- Eventos adversos
- Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida, hospitalizaciones, discapacidad)
- Suspensión del tratamiento por eventos adversos

Fuente: elaboración propia.

## 2.2 Refinamiento de la pregunta

La pregunta de investigación preliminar se sometió a la revisión y discusión por parte de un grupo expertos clínicos, representantes de diferentes sociedades científicas. A continuación, se presenta la metodología, discusión y resultados acordados en el primer panel en el desarrollo del presente estudio.

### 2.2.1 Panel de expertos

#### 2.2.1.1 Objetivo

Definir el alcance del posicionamiento para el tratamiento farmacológico para el dolor crónico no oncológico osteomuscular inflamatorio.

#### 2.2.1.2 Metodología

Se realizó un panel virtual de valoración de posicionamiento terapéutico el 19 de julio de 2021 a través de la plataforma Zoom. A los participantes se les presentó el objetivo, metodología del posicionamiento terapéutico y la pregunta de investigación producto de la revisión de GPC, protocolos, literatura científica y de la discusión previa con el experto clínico del grupo desarrollador. Se recogieron los aportes y se realizaron los ajustes correspondientes según el acuerdo al que se llegara al panel.

Adicionalmente, se realizó la selección de los desenlaces según su importancia para su revisión (información que se ampliará en el numeral 4.1.2).

### **2.2.1.3 Participantes**

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (en anestesiología, reumatología, medicina del dolor, cuidados paliativos, medicina física y rehabilitación), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (tres epidemiólogos clínicos), experto en química (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (tres economistas). En el documento anexo (informe de gestión del espacio participativo) se presenta el proceso de participación llevado a cabo para incluir a los expertos temáticos.

### **2.2.1.4 Desarrollo del panel**

Se siguió el orden presentado a continuación:

- Presentación de la definición de posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la metodología para el desarrollo del posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la pregunta de investigación preliminar.
- Discusión de los elementos de la pregunta preliminar.
- Graduación de la importancia de los desenlaces.

### **2.2.1.5 Temas discutidos en el panel**

Los aspectos discutidos se relacionaron con la población, inclusión de población pediátrica, de pacientes con fibromialgia y las intervenciones a incluir.

En cuanto a la población propuesta de la tabla 1 y 2, el panel estuvo de acuerdo con incluir esas enfermedades cuyo eje cardinal es el dolor osteomuscular inflamatorio, ampliando el espectro a la inclusión no solo a artritis gotosa sino a todas las artritis por depósito de cristales.

El posicionamiento dirigido únicamente a población adulta es debido a que a pesar de que el tratamiento del dolor crónico osteomuscular inflamatorio en niños comparte algunas similitudes con los adultos; los instrumentos de medida utilizados en pediatría, la psicología del dolor del niño y su repercusión en la percepción y las diferencias en el abordaje terapéutico farmacológico y de rehabilitación, generan importantes diferencias en el tratamiento en ambas poblaciones (54–56).

En comparación a la evidencia generada en poblaciones adultas, se sabe poco sobre la seguridad o eficacia de los medicamentos farmacológicos para niños y adolescentes con dolor crónico (55,57,58). El estado de la evidencia de los ensayos controlados aleatorios en este campo es pobre y se disponen de pocas evaluaciones en efectividad y seguridad para intervenciones farmacológicas en niños con dolor crónico (55).

Adicionalmente, la experiencia subjetiva del dolor crónico en el niño puede ser diferente al adulto (59). La interacción múltiple entre los estímulos nociceptivos, afectivos, socioculturales, conductuales y cognitivos pueden estar soportados en dimensiones biopsicosociales características de la población infantil, con experiencias sensoriales notoriamente distintas a las poblaciones adultas (60–62).

Esta divergencia obliga a un abordaje multimodal dirigido a la experiencia infantil, con la concepción de sus particularidades frente a los adultos (57). Según este escenario, consideramos conveniente que la población pediátrica requiere un documento de posicionamiento propio y no puede contemplarse en un mismo enfoque que la población adulta (59).

Finalmente, este posicionamiento no contempla la inclusión de la fibromialgia. A partir de 2019, para la *International Association for the Study of Pain* existe una distinción entre el dolor crónico musculoesquelético frente al dolor crónico primario, en el que se incluyen entidades como el dolor extendido crónico (*Chronic Widespread Pain*), fibromialgia y el dolor crónico musculoesquelético, que se denominaba como “no específico” en clasificaciones previas (63). Esta nueva clasificación está soportada por los criterios diagnósticos y terapéuticos tan particulares de la fibromialgia (que la diferencian de otros dolores crónicos osteomusculares) (64). Sumado a la profunda dimensión psicológica que caracteriza esta condición (65). En este sentido, y según las pautas de la *International Association for the Study of Pain* (IASP), este documento no hará inclusión de la fibromialgia.

De las intervenciones expuestas hubo acuerdo en incluir manejo con AINES selectivos y no selectivos, exceptuando los siguientes:

- No se incluyen las combinaciones de AINES con cafeína, antiespasmódicos (N-butil bromuro de hioscina), ya que su uso es en dolores tipo migraña o gastrointestinales; ni con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (protección gástrica); lo cual se explica en el apartado 3.2. principios activos que conforman el grupo terapéutico.
- No se incluye la glucosamina, condroitina, por estar excluidas de la financiación con recursos públicos asignados a la salud y las combinaciones de estas con metilsulfonilmetano, dado que su indicación INVIMA autorizada no es en el manejo del dolor sino como alternativa en el manejo sintomático de osteoartritis o enfermedad articular degenerativa, que no son objeto del posicionamiento.
- AINES tópicos: En el contexto de enfermedad crónica no son útiles, no hay evidencia que soporten su uso en el tiempo.

- AINES en combinación con relajantes musculares: No son terapias para uso a largo plazo, como un dolor crónico.
- Otros medicamentos de uso off label (colchicina): es un tratamiento para enfermedad específica, no una terapia para el dolor.
- Acetaminofén y sus combinaciones, porque por su mecanismo de acción no es una opción terapéutica para este tipo específico de dolor.

En cuanto a los desenlaces planteados, se solicitó además de las escalas presentadas para evaluar manejo de dolor, calidad de vida, escalas del sueño, incluir unas adicionales específicas de las enfermedades, debido a que la evidencia puede reportar su uso. Las escalas para incluir fueron: ASAS health index, Rheumatoid arthritis quality of life (RAQOL) Work productivity and activity impairment questionnaire - specific health problem (WPAI:SHP).

### 2.2.1.6 Resultados

El resultado correspondiente al ejercicio del panel se presenta en el numeral 2.3 para el refinamiento de la pregunta y en el 4.1.2 donde se especifican los resultados de la selección de desenlaces.

## 2.3 Pregunta de investigación final

La pregunta de investigación, según el resultado de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones de la literatura, complementada por medio de la consulta a expertos y profesionales y refinada en el panel de expertos, se presenta a continuación:

*Pregunta 1.* ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de primera línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio?

*Pregunta 2.* ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de segunda línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio?

### 2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en la Tabla 3 y en la Tabla 4.

**Tabla 3. Pregunta 1 en formato PICOT ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de primera línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio?**

|                  |                                                                                                                                                                                    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Población</b> | Pacientes adultos, con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio que requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor: Artritis Reumatoide (AR) |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | <p>Artropatía microcristalina</p> <p>Espondiloartritis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espondilitis anquilosante</li> <li>• Espondiloartritis indiferenciada</li> <li>• Artritis reactiva</li> <li>• Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn)</li> <li>• Artritis psoriásica (APs)</li> </ul> <p>Lupus Eritematoso Sistémico (LES) solo síntomas musculoesqueléticos</p> <p>** Se excluyen mujeres gestantes y en periodo de lactancia, pacientes con insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Intervención (Tratamientos)</b> | <p>Tratamiento farmacológico:</p> <p><b>AINES – Derivados del ácido acético</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M01AB01 Indometacina</li> <li>• M01AB05 Diclofenaco</li> <li>• M01AB11 Acemetacina (si hay disponibilidad comercial)</li> <li>• M01AB15 Ketorolaco</li> <li>• M01AB16 Aceclofenaco</li> </ul> <p><b>AINES – Oxicams</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M01AC01 Piroxicam</li> <li>• M01AC05 Lornoxicam</li> <li>• M01AC06 Meloxicam</li> </ul> <p><b>AINES – Derivados del ácido propiónico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M01AE01 Ibuprofeno</li> <li>• M01AE02 Naproxeno</li> <li>• M01AE03 Ketoprofeno</li> <li>• M01AE12 Oxaprozina</li> <li>• M01AE14 Dexibuprofeno</li> <li>• M01AE17 Dexketoprofeno</li> <li>• M01AE Loxoprofeno</li> </ul> <p><b>AINES – Fenamatos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M01AG01 Ácido Mefenámico</li> <li>• M01AG02 Ácido Tolfenámico</li> </ul> <p><b>AINES – Coxibs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M01AH01 Celecoxib</li> <li>• M01AH05 Etoricoxib</li> </ul> <p><b>Otros AINES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M01AX17 Nimesulida</li> </ul> <p><b>AINES en combinación con opioides</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N02AJ08 Ibuprofeno/Codeína</li> <li>• N02AJ09 Diclofenaco/Codeína</li> <li>• N02AJ15 Diclofenaco/Tramadol</li> <li>• M01AE51 Ibuprofeno/Hidrocodona</li> <li>• N02BE Naproxeno/Hidrocodona</li> </ul> <p><b>Salicilatos y derivados</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N02BA01 Ácido acetilsalicílico</li> </ul> <p>*reportar la duración del tratamiento</p> |
| <b>Comparador(es)</b>              | Entre ellos mismos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Desenlaces</b>                  | <p><b>Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control o reducción del dolor:<br/>Graded Chronic Pain Scale (GCPS)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>Visual Analogue Scale (VAS)<br/> Oswestry Disability Index (ODI)<br/> Multidimensional evaluación cuantitativa y cualitativa del dolor (MCGILL)<br/> SF- 36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:<br/> Health Assessment Questionnaire (HAQ)<br/> Índice funcional de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)<br/> Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3)<br/> Índice Funcional de Dougados (DFI)<br/> Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI)<br/> Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)<br/> Euro-QOL<br/> AS-QOL<br/> ASAS health index<br/> Rheumatoid arthritis quality of life (RAQOL)<br/> Work productivity and activity impairment questionnaire - specific health problem (WPAI:SHP)</li> <li>Escala del sueño<br/> Subescala de sueño (BPI)</li> <li>Años de vida ajustados por calidad (AVAC)</li> <li>Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos</li> <li>Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida, hospitalizaciones, discapacidad)</li> <li>Suspensión del tratamiento por eventos adversos</li> </ul> |
| <b>Tipo de estudios</b> | <p>RSL con o sin metaanálisis</p> <p>ECA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Abreviaturas: RSL: revisión sistemática de la literatura; ECA: experimento clínico aleatorizado.  
Fuente: elaboración propia.

**Tabla 4. Pregunta 2 en formato PICOT ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de segunda línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio?**

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Población</b> | <p>Pacientes adultos, con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio que requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor:</p> <p>Artritis Reumatoide (AR)<br/> Artropatía microcristalina<br/> Espondiloartritis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Espondilitis anquilosante</li> <li>Espondiloartritis indiferenciada</li> <li>Artritis reactiva</li> </ul> |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn)</li> <li>• Artritis psoriásica (APs)</li> </ul> <p>Lupus Eritematoso Sistémico (LES) solo síntomas musculoesqueléticos<br/> <b>** Se excluyen mujeres gestantes y en periodo de lactancia, pacientes con insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Intervención (Tratamientos)</b> | <p>Tratamiento farmacológico:</p> <p><b>AINES Coxibs – Otros AINES</b></p> <p><b>Cox 2 específicos (Coxibs)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etoricoxib</li> <li>• Celecoxib</li> </ul> <p><b>Cox 2 selectivos (Otros AINES)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meloxicam</li> <li>• Nimesulida</li> </ul> <p>*reportar la duración del tratamiento</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Comparador(es)</b>              | Entre ellos mismos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Desenlaces</b>                  | <p><b>Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control o reducción del dolor:<br/>Graded Chronic Pain Scale (GCPS)<br/>Visual Analogue Scale (VAS)<br/>Oswestry Disability Index (ODI)<br/>Multidimensional evaluación cuantitativa y cualitativa del dolor (MCGILL)<br/>SF- 36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS)</li> <li>• Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:<br/>Health Assessment Questionnaire (HAQ)<br/>Índice funcional de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)<br/>Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3)<br/>Índice Funcional de Dougados (DFI)<br/>Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI)<br/>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)<br/>Euro-QOL<br/>AS-QOL<br/>ASAS health index<br/>Rheumatoid arthritis quality of life (RAQOL)<br/>Work productivity and activity impairment questionnaire - specific health problem (WPAI:SHP)</li> <li>• Escala del sueño<br/>Subescala de sueño (BPI)</li> <li>• Años de vida ajustados por calidad (AVAC)</li> <li>• Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida, hospitalizaciones, discapacidad)</li> <li>• Suspensión del tratamiento por eventos adversos</li> </ul> |
| <b>Tipo de estudios</b>            | RSL con o sin metaanálisis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### 2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos

No se incluirán mujeres gestantes y en periodo de lactancia, pacientes con insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática, ya que estas poblaciones tienen contraindicación para los medicamentos incluidos en este posicionamiento; ni los menores de 18 años, debido a que esta población tiene dosificaciones e indicaciones diferentes (66,67).

Los medicamentos no considerados en este posicionamiento incluyen los opioides fuertes por no estar incluidos en el alcance, ni opioides débiles o moderados solos, al no estar indicados en esta condición por su mecanismo de acción.

### 2.3.3 Población y grupos terapéuticos incluidos

El presente posicionamiento terapéutico incluye los medicamentos analgésicos pertenecientes a los grupos farmacológicos de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES): Derivados del ácido acético, Oxicams, Derivados del ácido propiónico, Fenamatos, Coxibs, otros AINES y AINES en combinación con opioides, disponibles en el país con registro sanitario INVIMA (vigente, en trámite de renovación, y temporalmente no comercializado (vigente – en trámite de renovación), para el tratamiento del dolor en primera y segunda línea de manejo de pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen inflamatorio.

Se realizarán los ejercicios de posicionamiento en los siguientes grupos:

Pacientes de  $\geq 18$  años con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio que requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor con: Artritis Reumatoide (AR), Artropatía microcristalina, Espondiloartritis (Espondiloartritis anquilosante, Espondiloartritis indiferenciada, Artritis reactiva, Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn, Artritis psoriásica (APs)), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) solo síntomas musculoesqueléticos.

Intervenciones en primera línea:

- AINES – Derivados del ácido acético: Indometacina, Diclofenaco, Acemetacina, Ketorolaco, Aceclofenaco
- AINES – Oxicam: Piroxicam, Lornoxicam, Meloxicam.
- AINES – derivados del ácido propiónico: Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, Oxaprozina, Dexibuprofeno, Dexketoprofeno, Loxoprofeno
- AINES – Fenamatos: Ácido mefenámico, Ácido tolfenámico,
- AINES- Coxibs: Celecoxib, Etoricoxib
- Otros AINES: Nimesulida



- Salicilatos y derivados: ácido acetilsalicílico.

Intervenciones en segunda línea: AINES Coxibs – Otros AINES:

- Cox 2 específicos (Coxibs): Etoricoxib, Celecoxib
- Cox 2 selectivos (Otros AINES): Meloxicam, Nimesulida

## 2.4 Objetivos

Determinar el posicionamiento terapéutico de los medicamentos de primera y segunda línea para el tratamiento de pacientes adultos (mayor o igual a 18 años) con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio.

Para ello se determinará la efectividad y seguridad de los medicamentos de primera y segunda línea y posteriormente se realizará una evaluación económica. Una vez obtenidos estos resultados y con el apoyo de expertos temáticos, se determinará el posicionamiento terapéutico de los respectivos medicamentos.

## 3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características

### 3.1 Generalidades del grupo terapéutico

En esta sección se incluye la información relacionada con los principios activos que cuentan con indicación aprobada por INVIMA en el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio. Las opciones que hacen parte del ejercicio de posicionamiento terapéutico final fueron definidas en las secciones anteriores y se hacen explícitas en la sección 2.3.1 pregunta de investigación en formato PICO.

La farmacoterapia para el dolor actualmente está basada en el concepto de la escalera analgésica de la OMS, que implica un acercamiento paso a paso al uso de los analgésicos; esta sugiere el comienzo con un analgésico no opioide, y ante la ausencia de alivio del dolor, pasar a un opioide menor, combinaciones de opioides y no opioides, y de ahí a opioides mayores (68).

De forma general, la terapia para el manejo del dolor con componente inflamatorio tiene como objetivo no solo disminuir el dolor, sino contribuir al control de la inflamación y al mantenimiento de la funcionalidad; se emplean como terapia inicial de condiciones reumatoideas, como ayuda al control del manejo del dolor, mientras que los fármacos modificadores de la enfermedad (que no son objeto del posicionamiento) ejercen su efecto terapéutico (69,70).

La terapia farmacológica es quizás uno de los recursos más importantes en el manejo del dolor; si bien, existen numerosos grupos de fármacos con propiedades analgésicas y que pueden ser administrados eventualmente como terapias

coadyuvantes o en dolores específicos, la base del tratamiento farmacológico del dolor está constituida por dos grandes grupos de fármacos (71):

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Estos fármacos son en grado variable, según los distintos compuestos, analgésicos, antiinflamatorios y antitérmicos. Se denominan también analgésicos menores. El efecto principal de estos agentes es reducir la inflamación aguda, disminuyendo así el dolor y mejorando la funcionalidad. Todos estos fármacos también tienen propiedades analgésicas de leves a moderadas independientes de su efecto antiinflamatorio (69).

Los AINES son un grupo químicamente heterogéneo de compuestos, que no obstante comparten determinadas acciones terapéuticas y efectos adversos. La clase comprende derivados del ácido salicílico (ej. ácido acetilsalicílico), ácido propiónico (ej. naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno), ácido acético (ej. indometacina, diclofenaco, ketorolaco), ácido enólico (ej. piroxicam, fenilbutazona), ácido fenámico (ej. ácido mefenámico, ácido tolfenámico), alcalonas (ej. nabumetona) y compuestos diarilheterocíclicos (ej. celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib). Todos los AINES, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2 son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con excepción del paracetamol, que es antipirético y analgésico, pero en gran parte esta desprovisto de actividad antiinflamatoria (72).

El ácido acetilsalicílico a pesar de encontrarse clasificado en un grupo ATC diferente (salicilatos), es el fármaco no esteroideo más antiguo existente; pero debido a que tiene una ventana estrecha entre los niveles séricos tóxicos y antiinflamatorios, y el inconveniente de múltiples dosis diarias, el uso de este medicamento como la opción inicial de terapia para manejo del dolor ha sido reemplazado en gran medida por otros AINES (69).

- Fármacos opiáceos (opioides), llamados también analgésicos mayores. Los opioides solo deben usarse cuando los beneficios superan los riesgos potenciales y, en general, cuando otras terapias no han logrado proporcionar un alivio adecuado del dolor y una mejora en la función. Los opioides siempre deben combinarse con terapia farmacológica no opioide o no farmacológica, y deben vigilarse cuidadosamente para determinar los beneficios, los riesgos y la adherencia al tratamiento (73). Aunque la recomendación general es su uso en procesos agudos, los analgésicos opioides se utilizan con frecuencia en pacientes con dolor reumático crónico, incluso durante periodos superiores a 12 meses, aunque no hay pruebas suficientes para respaldar la eficacia y seguridad de su uso. Por lo tanto, la prescripción de opioides debe estar bien justificada y limitada a situaciones que claramente requieran el medicamento y, con suerte, por períodos cortos de tiempo (74).

### 3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico

Para la identificación de las tecnologías empleadas en el tratamiento del dolor de origen inflamatorio, se realizó verificación en bases de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de aquellos medicamentos cuya indicación aprobada en Colombia se relacionará con dolor de tipo crónico (75), posteriormente se realizó verificación de recomendaciones en Up to date ® (73) de las condiciones de salud que abarcaría el posicionamiento terapéutico, para así evidenciar los grupos farmacológicos recomendados en el manejo del dolor de dichas condiciones de salud.

Como requisito principal para la inclusión de tecnologías en el posicionamiento terapéutico del dolor crónico de tipo inflamatorio, se tiene en primer lugar, que el medicamento se encuentre disponible en Colombia; es decir, que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados (vigente – en trámite de renovación) (verificación realizada en base de datos INVIMA con corte a mayo de 2021 (75); y que cuente con indicación Invima en el manejo de dolor crónico asociado a alguna de las condiciones de salud incluidas en la pregunta de investigación, o bien una indicación general como analgésico o tratamiento del dolor; esto debido a que el tener esta indicación amplia no restringe el uso del medicamento a determinadas enfermedades, sino por el contrario permite su uso en las condiciones de salud en que la evidencia o la práctica clínica demuestren su utilidad. De acuerdo con lo anterior se omitieron algunos principios activos por las siguientes razones:

- Medicamentos pertenecientes a los grupos terapéuticos evaluados con registros sanitarios vencidos, cancelados, o con pérdida de fuerza ejecutoria: sulindac, alclofenaco, etodolaco, tenoxicam, fenoprofeno, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, nabumetona, tenidap, tramadol/ketorolaco (75).
- Medicamentos con indicación específica en dolor agudo, o procesos dolorosos en condiciones de salud no objeto del alcance del posicionamiento terapéutico: parecoxib, clonixinato de lisina, clonixinato de lisina/ciclobenzaprina, metamizol sódico, acetaminofén (de este último se explicó en apartados anteriores que no se considera de utilidad dentro del manejo de dolor con un componente inflamatorio, dado su mecanismo de acción, que no le proporciona una actividad antiinflamatoria de importancia para el manejo de este tipo de dolor); además las combinaciones de los principios activos evaluados, con cafeína y con antiespasmódicos como el N-Butil bromuro de hioscina.
- En aproximaciones iniciales del ejercicio de posicionamiento se incluyeron medicamentos que contaban con una indicación autorizada por el Invima, no acorde al alcance de la evaluación, pero que fueron consideradas de posible interés clínico; estos medicamentos son: ketorolaco, tramadol/diclofenaco, hidrocodona/ibuprofeno (indicados en manejo de dolor agudo), y

codeína/diclofenaco (indicado en manejo de dolor postoperatorio y oncológico). Debido a su condición de medicamentos sin indicación Invima se omiten de la evaluación y posicionamiento; sin embargo, en los apartados de evaluación de efectividad y seguridad, serán mencionados, dado que forman parte de la búsqueda de evidencia realizada y de la depuración de información que se lleva a cabo durante dicho proceso.

- Medicamentos en combinación a dosis fija (CDF) con los principios activos de interés, pero con fines de protección gástrica: no fueron tenidos en cuenta dado que este tipo de medicamentos se emplean para contrarrestar el posible daño a la mucosa gástrica por medicamentos como los AINES, pero no influyen en su acción farmacológica en el dolor: Diclofenaco/Hidróxido de Aluminio, Meloxicam/Esomeprazol, Naproxeno/Esomeprazol.

Dado que el pilar del tratamiento del dolor inflamatorio es el manejo con AINES, y los opioides se utilizan para potencializar la analgesia, no se contempló en el posicionamiento opioides como mono fármacos, sino únicamente aquellas formulaciones en combinación a dosis fija con AINES registradas ante el INVIMA; además no se tuvo en cuenta combinaciones con opioides pertenecientes al listado de medicamentos de control especial (u opioides potentes) contemplados en la resolución 315 de 2020 (76), ya que este tipo de medicamentos salen del alcance del posicionamiento, al corresponder a terceras líneas de tratamiento o mayores, y su uso está restringido a profesionales expertos en el manejo del dolor. Dado lo anterior, los principios activos morfina, hidromorfona, oxicodona, meperidina, fentanilo, buprenorfina y tapentadol no fueron tenidos en cuenta para ningún tipo de combinación.

En la Tabla 5 se muestra de forma detallada las agrupaciones terapéuticas de los medicamentos incluidos en la evaluación, según su clasificación ATC.

**Tabla 5. Principios activos según clasificación por grupo terapéutico, empleados en el manejo del dolor crónico no oncológico de origen inflamatorio**

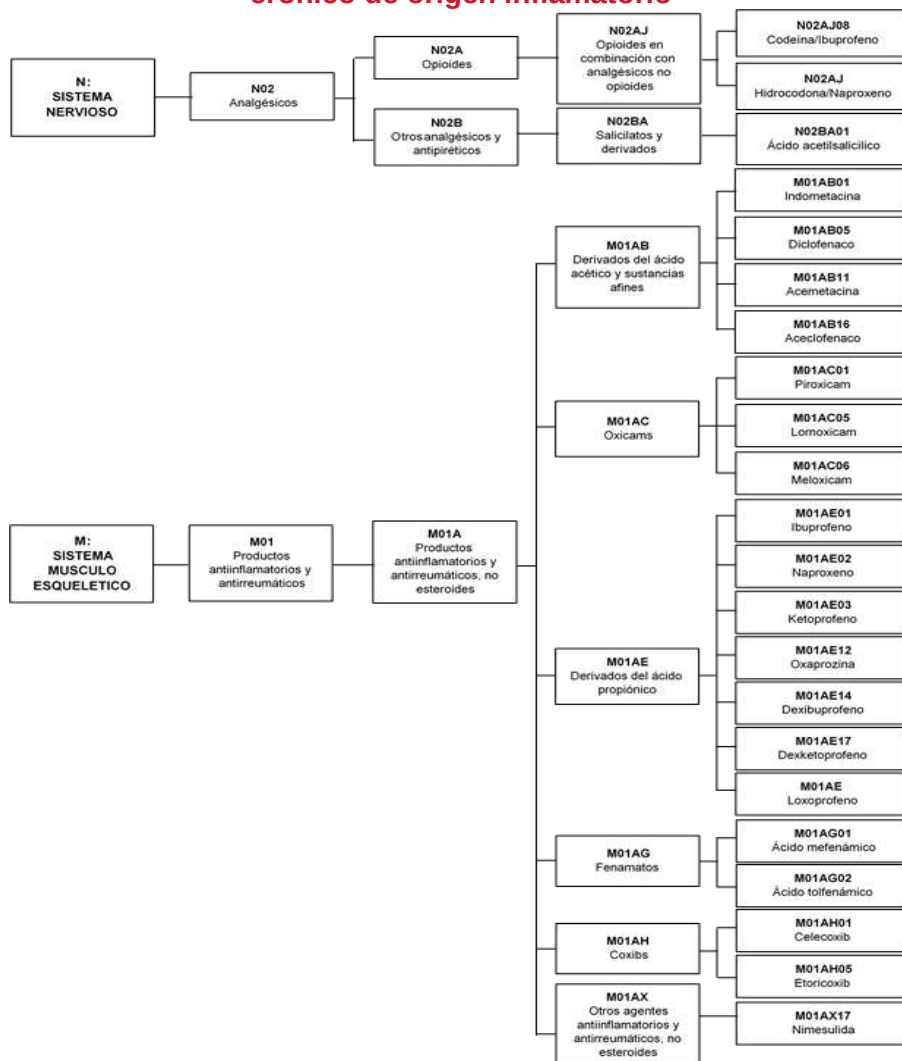
| Grupo terapéutico                                                     | Principios activos     | Código ATC |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|
| <b>Opioides en combinación con analgésicos no opioides</b><br>(N02AJ) | Codeína/Ibuprofeno     | N02AJ08    |
|                                                                       | Hidrocodona/Naproxeno  | N02AJ      |
| <b>Salicilatos y derivados</b><br>(N02BA)                             | Ácido acetilsalicílico | N02BA01    |
| <b>Derivados del ácido acético y sustancias afines</b><br>(M01AB)     | Indometacina           | M01AB01    |
|                                                                       | Diclofenaco            | M01AB05    |
|                                                                       | Acemetacina            | M01AB11    |
|                                                                       | Aceclofenaco           | M01AB16    |
| <b>Oxicams</b><br>(M01AC)                                             | Piroxicam              | M01AC01    |
|                                                                       | Lornoxicam             | M01AC05    |
|                                                                       | Meloxicam              | M01AC06    |
| <b>Derivados del ácido propiónico</b>                                 | Ibuprofeno             | M01AE01    |

| Grupo terapéutico                                                                  | Principios activos | Código ATC |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|
| (M01AE)                                                                            | Naproxeno          | M01AE02    |
|                                                                                    | Ketoprofeno        | M01AE03    |
|                                                                                    | Oxaprozina         | M01AE12    |
|                                                                                    | Dexibuprofeno      | M01AE14    |
|                                                                                    | Dexketoprofeno     | M01AE17    |
|                                                                                    | Loxoprofeno        | M01AE      |
| <b>Fenamatos</b><br>(M01AG)                                                        | Ácido mefenámico   | M01AG01    |
|                                                                                    | Ácido tolfenámico  | M01AG02    |
| <b>Coxibs</b><br>(M01AH)                                                           | Celecoxib          | M01AH01    |
|                                                                                    | Etoricoxib         | M01AH05    |
| <b>Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroides</b><br>(M01AX) | Nimesulida         | M01AX17    |

Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health.

En la Figura 1 se establece la representación según clasificación ATC de los medicamentos empleados en el tratamiento del dolor crónico de origen inflamatorio.

**Figura 1. Clasificación ATC de medicamentos empleados en el tratamiento del dolor crónico de origen inflamatorio**



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health (77).

### 3.3 Mecanismo de acción

*Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):* Los fármacos pertenecientes al grupo de los AINE, comparten en general un mecanismo de acción consistente en bloquear la acción de prostaglandinas al inhibir, con mayor o menor potencia y especificidad, la ciclooxigenasa (COX). La denominación antiinflamatorios no esteroideos, hace referencia, además de a su estructura química, a este mecanismo independiente del efecto de los esteroides sobre la fosfolipasa A<sub>2</sub> (78).

Se han descrito dos isoformas relacionadas de la enzima COX: COX-1 y COX-2; el grado en que un AINE inhibe una forma de ciclooxigenasa puede afectar tanto a su

actividad, como a su toxicidad (79). La diferencia más importante entre ambas enzimas desde el punto de vista farmacológico radica en que la COX-1 se expresa constitucionalmente, es decir, es una enzima constitutiva en casi todos los tejidos, pero muy especialmente en el riñón y en el tracto gastrointestinal. Su actividad tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y los tromboxanos en el control de funciones fisiológicas; así, es responsable de proteger el epitelio gástrico, de proteger el funcionamiento renal y de agregar las plaquetas. La COX-2 por el contrario, parece manifestarse en algunas células bajo el efecto inductor de determinados estímulos como algunos mediadores químicos de la inflamación; por tanto, mantiene los mecanismos inflamatorios y amplifica las señales dolorosas que surgen en las áreas de inflamación (80).

Existen tres modos de unión de los AINE a la COX-1: a) unión rápida y reversible (ibuprofeno); b) unión rápida, de baja afinidad, reversible, seguida de una unión más lenta, dependiente del tiempo, de gran afinidad y lentamente reversible (flurbiprofeno), y c) unión rápida, reversible, seguida de una modificación irreversible, covalente (ácido acetilsalicílico). Sobre la COX-2, los agentes específicos producen una inhibición reversible dependiente del tiempo (78).

Varios AINE poseen posibles mecanismos de acción adicionales que incluyen inhibición de la quimiotaxis, regulación descendente de la producción de interleucina 1, menor producción de radicales libres y superóxido e interferencia con los sucesos intracelulares mediados por el calcio. Los AINE atenúan la sensibilidad de los vasos sanguíneos a la bradisinina y la histamina, afectan la producción de linfocinas por los linfocitos T y revierten la vasodilatación de la inflamación. En grados variables, todos los NSAID más recientes son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, y todos (excepto los compuestos selectivos COX-2 y los salicilatos no acetilados) inhiben la agregación plaquetaria (81).

*Analgésicos opioides:* su mecanismo de acción se basa en la unión a receptores acoplados a la proteína G específicos, que se localizan en el cerebro y la médula espinal, regiones involucradas en la transmisión y regulación de estímulos dolorosos. Se han identificado tres clases principales de receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ) en diversos sitios del sistema nervioso central y otros tejidos (81).

Los opioides presentan el fenómeno denominado dualismo farmacológico, es decir, dos fármacos diferentes pueden producir la misma acción farmacológica, en este caso analgesia, por mecanismos neuronales diferentes que utilizan tipos de receptores distintos, este fenómeno provoca que existan analgésicos opioides que se comportan al mismo tiempo como agonistas (de un determinado tipo de receptor) y como antagonistas (de otro receptor opioide); de acuerdo con esto los opioides se dividen en (82):

- Agonistas puros: se comportan como agonistas muy preferentes y en ocasiones, selectivos sobre receptores  $\mu$ , mostrando la máxima actividad



intrínseca (ej. Morfina, heroína, oxicodona, petidina, metadona, fentanilo, remifentanilo, sufentanilo).

- Agonistas – antagonistas mixtos: actúan sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el  $\mu$  y el  $\kappa$ . Sobre el  $\kappa$  se comportan como agonistas mientras que sobre el  $\mu$  lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas (ej. Pentazocina, butorfanol, nalbufina).
- Agonistas parciales: actúan selectivamente sobre receptores  $\mu$ , pero con actividad intrínseca inferior a los agonistas puros (ej. Buprenorfina).
- Antagonistas puros: tienen afinidad por los tres tipos de receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca (naloxona, naltrexona).

La codeína es un analgésico central derivado de la morfina (se considera un agonista puro), pero posee una afinidad casi nula, y su efecto analgésico se debe a la conversión parcial en morfina (83). La hidrocodona es un agonista  $\mu$ , que es de origen semisintético y se considera un derivado de la codeína (84). Por otro lado, el tramadol es un análogo sintético de la codeína; que se comporta como un agonista parcial, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y, con mayor afinidad por los receptores  $\mu$  (83).

La activación de los receptores opioides produce una analgesia profunda mediada por un efecto presináptico y postsináptico combinados. Presinápticamente, los analgésicos opiáceos actúan sobre aferentes nociceptivas primarias (inhibición de los canales de calcio), dando como resultado la liberación reducida de neurotransmisores tales como la sustancia P y el glutamato implicado en la transmisión nociceptiva. Postsinápticamente, los analgésicos opiáceos inhiben directamente la actividad neuronal al hiperpolarizar las membranas celulares a través de la apertura de los canales de potasio. El tipo de interacción con estos receptores (excitación o inhibición) determina las distintas acciones de los fármacos opioides y sus efectos adversos (85).

### 3.4 Esquemas de dosificación

En la Tabla 6 se muestra las dosis anuales calculadas para los medicamentos con indicación Invima en el manejo de dolor crónico no oncológico de origen inflamatorio.

**Tabla 6. Esquemas de dosificación**

| Medicamentos                 | Dosis literatura/experto clínico | Dosis | Unidad | Frecuencia | Dosis anual <sup>1</sup> | Unidad |
|------------------------------|----------------------------------|-------|--------|------------|--------------------------|--------|
| PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO |                                  |       |        |            |                          |        |

1 Para el cálculo de dosis anuales, basándose en las recomendaciones de los estudios clínicos evaluados en el apartado de efectividad y seguridad y recomendaciones de expertos clínicos; se asumió un tiempo de uso máximo de 6 meses, y durante dicho periodo se dio un escalamiento de dosis, iniciando con dosis altas de los medicamentos y realizando un ajuste cada 2-3 meses.



## Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio

| Medicamentos | Dosis literatura/experto clínico                                                                                                                                                              | Dosis | Unidad | Frecuencia | Dosis anual <sup>1</sup> | Unidad |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|------------|--------------------------|--------|
| Indometacina | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses              | 200   | mg     | c/24 h     | 21150                    | mg     |
|              |                                                                                                                                                                                               | 150   | mg     | c/24 h     |                          |        |
|              |                                                                                                                                                                                               | 75    | mg     | c/24 h     |                          |        |
| Diclofenaco  | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas) | 75    | mg     | c/12 h     | 19500                    | mg     |
|              |                                                                                                                                                                                               | 50    | mg     | c/12 h     |                          |        |
|              |                                                                                                                                                                                               | 75    | mg     | c/24 h     |                          |        |
| Acemetacina  | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas) | 90    | mg     | c/12 h     | 21600                    | mg     |
|              |                                                                                                                                                                                               | 60    | mg     | c/12 h     |                          |        |
|              |                                                                                                                                                                                               | 30    | mg     | c/12 h     |                          |        |
| Aceclofenaco | De acuerdo, tiempo máximo 6 meses                                                                                                                                                             | 100   | mg     | c/12 h     | 36000                    | mg     |
|              | De acuerdo, tiempo máximo 6 meses                                                                                                                                                             | 200   | mg     | c/24 h     | 36000                    | mg     |
| Piroxicam    | De acuerdo, tiempo máximo 6 meses                                                                                                                                                             | 20    | mg     | c/24 h     | 3600                     | mg     |
| Lornoxicam   | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas) | 8     | mg     | c/12 h     | 1920                     | mg     |
|              |                                                                                                                                                                                               | 4     | mg     | c/12 h     |                          |        |
| Meloxicam    | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas) | 15    | mg     | c/24 h     | 1800                     | mg     |
|              |                                                                                                                                                                                               | 7,5   | mg     | c/24 h     |                          |        |
| Ibuprofeno   | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas) | 800   | mg     | c/8h       | 324000                   | mg     |
|              |                                                                                                                                                                                               | 600   | mg     | c/8h       |                          |        |
|              |                                                                                                                                                                                               | 400   | mg     | c/8h       |                          |        |
| Naproxeno    | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas) | 750   | mg     | c/12 h     | 180000                   | mg     |
|              |                                                                                                                                                                                               | 500   | mg     | c/12 h     |                          |        |
|              |                                                                                                                                                                                               | 250   | mg     | c/12 h     |                          |        |
| Ketoprofeno  | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas) | 200   | mg     | c/24 h     | 24000                    | mg     |
|              |                                                                                                                                                                                               | 100   | mg     | c/24 h     |                          |        |
|              | De acuerdo, tiempo máximo 6 meses                                                                                                                                                             | 300   | mg     | c/24 h     | 36000                    | mg     |
|              |                                                                                                                                                                                               | 150   | mg     | c/24 h     |                          |        |
| Oxaprozina   |                                                                                                                                                                                               | 1200  | mg     | c/24 h     | 144000                   | mg     |

| Medicamentos          | Dosis literatura/experto clínico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Dosis | Unidad | Frecuencia | Dosis anual <sup>1</sup> | Unidad |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|------------|--------------------------|--------|
|                       | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas)                                                                                                                                                           | 600   | mg     | c/24 h     |                          |        |
| Dexibuprofeno         | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas)                                                                                                                                                           | 1200  | mg     | c/24 h     | 156000                   | mg     |
|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 800   | mg     | c/24 h     |                          |        |
|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 600   | mg     | c/24 h     |                          |        |
| Dexketoprofeno        | De acuerdo, tiempo máximo 6 meses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 25    | mg     | c/8h       | 13500                    | mg     |
| Loxoprofeno           | De acuerdo, tiempo máximo 6 meses                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 60    | mg     | c/8h       | 32400                    | mg     |
| Ácido mefenámico      | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas) - La semana recomendada en literatura es para cuadros agudos, pero en general para este tipo de dolor el tratamiento puede extenderse por 22 a 24 semanas | 250   | mg     | c/8h       | 135000                   | mg     |
| Ácido tolfenámico     | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas)                                                                                                                                                           | 200   | mg     | c/8h       | 108000                   | mg     |
| Celecoxib             | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas)                                                                                                                                                           | 200   | mg     | c/12 h     | 48000                    | mg     |
|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 100   | mg     | c/12 h     |                          |        |
| Etoricoxib            | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas)                                                                                                                                                           | 90    | mg     | c/24 h     | 12600                    | mg     |
|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 60    | mg     | c/24 h     |                          |        |
| Nimesulida            | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas)                                                                                                                                                           | 100   | mg     | c/12 h     | 24000                    | mg     |
|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 50    | mg     | c/12 h     |                          |        |
| Codeína/Ibuprofeno    | La combinación con opioides también se emplea por un máximo de 6 meses, aquí la prioridad es el AINE y se busca dar una dosis baja del opioide                                                                                                                                                                                                          | 200   | mg     | c/6h       | 144000                   | mg     |
| Hidrocodona/Naproxeno | La combinación con opioides también se emplea por un máximo de 6 meses, aquí la prioridad es el AINE y se busca dar una dosis baja del opioide                                                                                                                                                                                                          | 5     | mg     | c/6h       | 3600                     | mg     |

| Medicamentos                 | Dosis literatura/experto clínico                                                                                                                                                                                                                                            | Dosis | Unidad | Frecuencia | Dosis anual <sup>1</sup> | Unidad |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|------------|--------------------------|--------|
| Ácido acetilsalicílico       | Las dosis deben disminuirse dado potencial de efectos adversos. En general en dolor inflamatorio se inicia dosis altas y se evalúa alrededor de cada 8 semanas, si no hay respuesta se suspende tratamiento, o si hay respuesta se va disminuyendo la dosis progresivamente | 500   | mg     | c/4h       | 540000                   | mg     |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                             | 500   | mg     | c/4h       | 540000                   | mg     |
| SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO |                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |        |            |                          |        |
| Meloxicam                    | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas)                                                                               | 15    | mg     | c/24 h     | 1800                     | mg     |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7,5   | mg     | c/24 h     |                          |        |
| Nimesulida                   | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas)                                                                               | 100   | mg     | c/12 h     | 24000                    | mg     |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                             | 50    | mg     | c/12 h     |                          |        |
| Celecoxib                    | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas)                                                                               | 200   | mg     | c/12 h     | 48000                    | mg     |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                             | 100   | mg     | c/12 h     |                          |        |
| Etoricoxib                   | Con la terapia de AINES se inicia con dosis máxima, se realizan controles cada 8 semanas con reducciones de dosis hasta la mínima efectiva. Tiempo de tratamiento máximo 6 meses (24 semanas)                                                                               | 90    | mg     | c/24 h     | 12600                    | mg     |
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                             | 60    | mg     | c/24 h     |                          |        |

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp (86), AEMPS (83), medicamentos a un clic (87) y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

### 3.5 Efectos adversos

En la

Tabla 7, se muestran las reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes reportadas en la literatura para los medicamentos con indicación Invima aprobada en el tratamiento de dolor no oncológico de origen inflamatorio.

**Tabla 7. Efectos adversos de los principios activos evaluados**

| Principios activos                    | Efectos adversos      |                    |                       |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|
|                                       | Muy frecuentes (>10%) | Frecuentes (1-10%) | Poco frecuentes (<1%) |
| AINES (Grupo en general) <sup>2</sup> |                       |                    |                       |

2 Los AINE como grupo tienen una advertencia de caja negra por parte de la FDA para las siguientes condiciones:  
 Eventos trombóticos cardiovasculares graves: los AINE aumentan el riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves, como infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular, que pueden ser mortales. Este riesgo puede ocurrir al principio del tratamiento y puede aumentar con la duración del uso.  
 Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinales graves: los AINE causan un mayor riesgo de eventos adversos gastrointestinales graves (GI) que incluyen sangrado, ulceración, y perforación del estómago o los intestinos, que pueden ser fatales. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de advertencia. Los pacientes de

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%)                                                                                                                                  | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                                                                                                                        | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Indometacina       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinal: vómitos (≤12%).</li> <li>Hematológico oncológico: hemorragia postoperatoria (≤11%)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular: presíncope (≤3%), síncope (≤2%).</li> <li>Dermatológico: hiperhidrosis (2%), prurito (1% a 4%), erupción cutánea (1% a 2%).</li> <li>Endocrino y metabólico: sofocos (2%).</li> <li>Gastrointestinal: malestar abdominal (1% a 3%), dolor abdominal (&lt;3%), estreñimiento (≤6%), disminución del apetito (≥2%), diarrea (&lt;3%), dispepsia (2% a 9%), dolor epigástrico (3% a 9%), acidez (3% a 9%), náuseas (3% a 9%).</li> <li>Ótico: Acúfenos (&gt; 1%).</li> <li>Sistema nervioso: depresión (1% a 3%), mareos (3% a 9%), somnolencia (1% a 3%), fatiga (1% a 3%), malestar (1% a 3%), vértigo (1% a 3%).</li> <li>Varios: Hinchazón (3%; posprocedimiento)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular: arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, dolor de pecho, edema, rubor, hipertensión, hipotensión, palpitaciones, shock, taquicardia, vasculitis.</li> <li>Dermatológico: alopecia, diaforesis, equimosis, eritema multiforme, eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.</li> <li>Gastrointestinal: Anorexia, estomatitis aftosa, distensión abdominal, flatulencia, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, ileítis (regional), obstrucción intestinal, estenosis intestinal, pancreatitis, colitis ulcerosa.</li> <li>Genitourinario: hipertrofia mamaria, sensibilidad mamaria, hematuria, síndrome nefrótico, úlcera péptica, proctitis, proteinuria, hemorragia vaginal.</li> <li>Endocrino y metabólico: retención de líquidos, glucosuria, ginecomastia, hiperglucemia, hiperpotasemia, aumento de peso.</li> <li>Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, coagulación intravascular diseminada, anemia hemolítica, trombocitopenia inmunitaria, leucopenia, púrpura no trombocitopénica, petequias, hemorragia rectal.</li> <li>Hepático: insuficiencia hepática, necrosis hepática, ictericia, hepatitis tóxica.</li> <li>Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema.</li> <li>Sistema nervioso: ansiedad, coma, confusión, despersonalización, disartria, exacerbación de la epilepsia, exacerbación de la enfermedad de Parkinson, insomnio, movimientos musculares involuntarios, miastenia, nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, alteraciones psíquicas, psicosis, convulsiones.</li> <li>Oftálmico: visión borrosa, depósitos corneales, diplopía,</li> </ul> |

edad avanzada y los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal tienen un mayor riesgo de sufrir episodios gastrointestinales graves.

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%)                                                                                                                                     | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                                                                                                                           | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                    |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>maculopatía, alteración de la retina.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ótico: alteración auditiva, sordera.</li> <li>• Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre, nefritis intersticial, síndrome de insuficiencia renal, insuficiencia renal.</li> <li>• Respiratorio: dificultad respiratoria aguda, asma, disnea, epistaxis, edema pulmonar.</li> <li>• Varios: fiebre.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Diclofenaco        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: edema (33%).</li> <li>• Gastrointestinal: estreñimiento (oral 8%), náuseas (3 a 14%).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: hipertensión (2%).</li> <li>• Dermatológico: diaforesis (1%), prurito (7%), erupción cutánea.</li> <li>• Gastrointestinal: dolor abdominal (4% a 7%), diarrea (6%), úlcera duodenal, dispepsia (2%), flatulencia (2% a 3%), úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, pirosis, dolor abdominal superior. (3%), vómitos (3% a 6%).</li> <li>• Hematológicos y oncológicos: anemia, tiempo de sangrado prolongado.</li> <li>• Hepático: aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la alanina aminotransferasa sérica (2%), aumento del aspartato aminotransferasa sérica.</li> <li>• Local: dolor en el lugar de la infusión (IV: 10%).</li> <li>• Sistema nervioso: mareos (1% a 8%), somnolencia (3%), dolor de cabeza (4% a 10%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda (4%), dolor de extremidades (3%), dolor musculoesquelético (4%).</li> <li>• Ótico: Acúfenos.</li> <li>• Renal: aumento de la creatinina sérica (2%), alteración de la función renal, descompensación de la función renal (IV: 4%).</li> <li>• Respiratorio: sinusitis (3%).</li> <li>• Varios: deterioro de la cicatrización de heridas (IV: 8%).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: infarto agudo de miocardio (IV, oral, rectal), arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, hipotensión, palpitaciones, síncope, taquicardia, vasculitis.</li> <li>• Dermatológico: alopecia, equimosis, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.</li> <li>• Endocrino y metabólico: hiperglucemia, cambios de peso.</li> <li>• Gastrointestinal: cambios en el apetito, colitis, eructos, esofagitis, gastritis, glositis, hematemesis, hemorroides (rectal: exacerbación), melena, pancreatitis, úlcera péptica, proctitis (rectal), irritación rectal (rectal), estomatitis, xerostomía.</li> <li>• Genitourinario: cistitis, disuria, hematuria, oliguria, proteinuria.</li> <li>• Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia, enfermedad purpúrica, hemorragia rectal (oral, rectal), trombocitopenia.</li> <li>• Hepático: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis, ictericia.</li> <li>• Hipersensibilidad: anafilaxia (IV, oral), angioedema.</li> <li>• Infección: infección, sepsis.</li> <li>• Sistema nervioso: sueños anormales, ansiedad, coma, confusión, depresión, alucinaciones, insomnio, malestar general, meningitis, nerviosismo, parestesia, convulsiones, vértigo.</li> <li>• Neuromuscular: astenia, temblor.</li> <li>• Oftálmico: visión borrosa, conjuntivitis.</li> <li>• Ótico: deterioro auditivo.</li> </ul> |

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%)                                                                                                                         | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                                                                                                               | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                            |
|                    |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Renal: nefritis intersticial, poliuria, síndrome de insuficiencia renal.</li> <li>• Respiratorio: asma, disnea, neumonía, depresión respiratoria.</li> <li>• Varios: Fiebre.</li> </ul> |
| Acemetacina        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal: Dolor abdominal, diarrea, hemorragia gastrointestinal, náuseas, vómitos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema nervioso central: agitación, mareos, somnolencia, fatiga, dolor de cabeza, malestar.</li> <li>• Gastrointestinal: calambres abdominales, anorexia, dispepsia, flatulencia, úlcera gastrointestinal, úlcera péptica perforada.</li> <li>• Hepático: aumento de las enzimas hepáticas.</li> <li>• Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: shock circulatorio.</li> <li>• Sistema nervioso central: parestesia.</li> <li>• Gastrointestinal: gastritis.</li> <li>• Oftálmica: neuritis óptica</li> </ul>           |
| Aceclofenaco       |                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema nervioso central: mareos (<math>\leq 10\%</math>).</li> <li>• Dermatológico: dermatitis (<math>\leq 1\%</math>), prurito (<math>\leq 1\%</math>), erupción cutánea (<math>\leq 1\%</math>).</li> <li>• Gastrointestinal: estomatitis aftosa (<math>\leq 1\%</math>), estreñimiento (<math>\leq 1\%</math>), flatulencia (<math>\leq 1\%</math>), irritación gastrointestinal (<math>\leq 1\%</math>; incluyendo gastritis y úlceras pépticas), vómitos (<math>\leq 1\%</math>), dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas.</li> <li>• Hepático: aumento de las enzimas hepáticas.</li> <li>• Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre (<math>\leq 1\%</math>), aumento de la creatinina sérica (<math>\leq 1\%</math>)</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                  |
| Piroxicam          |                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: edema.</li> <li>• Dermatológico: prurito, erupción cutánea.</li> <li>• Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos.</li> <li>• Sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, vértigo.</li> <li>• Ótico: Acúfenos</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: palpitaciones.</li> <li>• Gastrointestinal: estomatitis.</li> <li>• Sistema nervioso: somnolencia.</li> <li>• Oftálmico: visión borrosa</li> </ul>                      |
| Lornoxicam         |                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: edema.</li> <li>• Sistema nervioso central: mareos, somnolencia, dolor de cabeza.</li> <li>• Endocrino y metabólico: retención de líquidos.</li> <li>• Gastrointestinal: Dolor abdominal, diarrea,</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                  |

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%) | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                        |
|--------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                       | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Poco frecuentes (<1%)                                                                                  |
|                    |                       | dispepsia, náuseas, estomatitis, vómitos.<br>• Ótico: Acúfenos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                        |
| Meloxicam          |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular: infarto agudo de miocardio (&lt;2%), angina de pecho (&lt;2%), arritmia cardíaca (&lt;2%), insuficiencia cardíaca (&lt;2%), edema (<math>\leq</math> 5%), edema facial (&lt;2%), hipertensión (&lt;2%), hipotensión (&lt;2%), palpitaciones (&lt;2%), presíncope (&lt;2%), síncope (&lt;2%), taquicardia (&lt;2%), vasculitis (&lt;2%).</li> <li>Dermatológico: alopecia (&lt;2%), erupción ampollosa (&lt;2%), diaforesis (&lt;2%), equimosis (&lt;2%), erupción localizada (solo por vía intravenosa, lugar de infusión: &lt;2%), prurito (&lt;2%), fotosensibilidad cutánea (&lt;2%), erupción cutánea (&lt;2%), urticaria (&lt;2%).</li> <li>Endocrino y metabólico: Albuminuria (&lt;2%), deshidratación (&lt;2%), sofocos (&lt;2%), hipopotasemia (&lt;2%), hipomagnesemia (&lt;2%), aumento de gamma-glutamyl transferasa (<math>\leq</math>3%), aumento de peso (&lt;2%), pérdida de peso (&lt;2%).</li> <li>Gastrointestinal: Distensión abdominal (&lt;2%), malestar abdominal (&lt;2%), dolor abdominal (<math>\leq</math>3%), estomatitis aftosa (&lt;2%), colitis (&lt;2%), estreñimiento (8%), diarrea (<math>\leq</math> 8%), úlcera duodenal (&lt;2%; úlcera duodenal con hemorragia: &lt;2%), disgeusia (&lt;2%), dispepsia (6%), malestar epigástrico (&lt;2%), eructos (&lt;2%), esofagitis (&lt;2%), flatulencia (&lt;2%), úlcera gástrica (&lt;2%; úlcera gástrica con hemorragia: &lt;2%), gastritis (&lt;2%), gastroenteritis (&lt;2%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (&lt;2 %), hemorragia gastrointestinal (&lt;2%), dolor gastrointestinal (&lt;2%), perforación gastrointestinal (&lt;2%; incluyendo duodenal, gástrica), hematemesis (&lt;2%), aumento del apetito</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular: Accidente cerebrovascular, trombosis</li> </ul> |

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%) | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
|--------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                    |                       | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Poco frecuentes (<1%) |
|                    |                       | <p>(&lt;2%), perforación intestinal (&lt;2%), melena (&lt;2%), náuseas (2% a 4%), pancreatitis (&lt;2%), xerostomía (&lt;2%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genitourinario: hematuria (&lt;2%), polaquiuria (&lt;2%), retención urinaria (&lt;2%).</li> <li>• Hematológicos y oncológicos: anemia (2%), leucopenia (&lt;2%), neutropenia (&lt;2%), tiempo de hemorragia prolongado (&lt;2%), enfermedad purpúrica (&lt;2%), hemorragia rectal (&lt;2%), trombocitopenia (&lt;2%).</li> <li>• Hepático: pruebas de función hepática anormales (&lt;2%), hepatitis (&lt;2%), hiperbilirrubinemia (&lt;2%), aumento de la alanina aminotransferasa sérica (&lt;2%), aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (&lt;2%).</li> <li>• Hipersensibilidad: angioedema (&lt;2%), reacción de hipersensibilidad (&lt;2%).</li> <li>• Sistema nervioso: sueños anormales (&lt;2%), ansiedad (&lt;2%), confusión (&lt;2%), depresión (&lt;2%), alteración de la atención (&lt;2%), mareos (4%), somnolencia (&lt;2%), caídas (3%), fatiga (&lt;2%), dolor de cabeza (2%), insomnio (&lt;2%), malestar (&lt;2%), migraña (&lt;2%), nerviosismo (&lt;2%), dolor torácico no cardíaco (&lt;2%), parestesia (&lt;2%), convulsiones (&lt;2%), vértigo (&lt;2%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: astenia (&lt;2%), dolor de espalda (&lt;2%), espasmo muscular (&lt;2%), temblor (&lt;2%).</li> <li>• Oftálmico: alteración visual (&lt;2%).</li> <li>• Ótico: Acúfenos (&lt;2%).</li> <li>• Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre (&lt;2%), aumento de la creatinina sérica (&lt;2%), síndrome de insuficiencia renal (&lt;2%).</li> <li>• Respiratorio: asma (&lt;2%), broncoespasmo (&lt;2%), disnea (&lt;2%), epistaxis</li> </ul> |                       |



## Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%)                                                                                                                                                                                                | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                                                                                                                                                                                      | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                    |                                                                                                                                                                                                                      | (<2%), síntomas similares a los de la gripe (3% a 6%), faringitis (3%), vías respiratorias superiores infección del tracto (3% a 7%).<br>• Varios: lesión accidental (3% a 5%), fiebre (<2%), dehiscencia de la herida (<2%).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ibuprofeno         | • Hematológico y oncológico: disminución de la hemoglobina (7% a 23%).<br>• Hepático: aumento de la alanina aminotransferasa sérica ( $\leq 15\%$ ), aumento de la aspartato aminotransferasa sérica ( $\leq 15\%$ ) | • Cardiovascular: edema.<br>• Sistema nervioso central: mareos (3% a 9%), dolor de cabeza, nerviosismo.<br>• Dermatológico: erupción cutánea (3% a 9%), erupción maculopapular, prurito.<br>• Endocrino y metabólico: retención de líquidos.<br>• Gastrointestinal: Dolor epigástrico (3% a 9%), ardor de estómago (3% a 9%), náuseas (3% a 9%), calambres abdominales, malestar abdominal, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, disminución del apetito, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas y vómitos, vómitos.<br>• Hematológicos y oncológicos: anemia, tiempo de sangrado prolongado.<br>• Hepático: aumento de las enzimas hepáticas.<br>• Ótico: acúfenos (<3%).<br>• Renal: anomalía de la función renal | • Cardiovascular: hipertensión, síncope, taquicardia.<br>• Sistema nervioso central: ansiedad, malestar, vértigo.<br>• Dermatológico: diaforesis, equimosis.<br>• Endocrino y metabólico: cambios de peso.<br>• Gastrointestinal: duodenitis, esofagitis, glositis, hematemesis, hemorragia rectal, estomatitis.<br>• Genitourinario: disuria, oliguria, proteinuria.<br>• Hematológico y oncológico: leucopenia.<br>• Infección: infección, sepsis.<br>• Neuromuscular y esquelético: astenia, temblor.<br>• Renal: nefritis intersticial.<br>• Respiratorio: asma, disnea                                                                                                    |
| Naproxeno          | • Gastrointestinal: dispepsia ( $\leq 14\%$ ).<br>• Sistema nervioso: dolor de cabeza (3% a 15%)                                                                                                                     | • Cardiovascular: dolor torácico (<3%), edema ( $\leq 9\%$ ), hipertensión (<3%; incluida la exacerbación de la hipertensión), palpitaciones (<3%), edema periférico (<3%).<br>• Dermatológico: diaforesis (<3%), equimosis ( $\leq 9\%$ ), prurito ( $\leq 9\%$ ), erupción cutánea ( $\leq 9\%$ ).<br>• Endocrino y metabólico: hiperglucemia (<3%), aumento de la sed (<3%).<br>• Gastrointestinal: dolor abdominal (3% a 9%), estreñimiento (3% a 9%), diarrea ( $\leq 9\%$ ), disfagia (<3%), flatulencia (<3%), gastritis (<3%), gastrointestinal hemorragia, perforación gastrointestinal,                                                                                                                                      | • Cardiovascular: infarto agudo de miocardio, angina de pecho, estenosis de la válvula aórtica, bloqueo de rama, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis venosa profunda, anomalía del ECG, insuficiencia cardíaca derecha, hematoma subdural, síncope, taquicardia, vasculitis, vasodilatación<br>• Dermatológico: acné vulgar, alopecia, enfermedad cutánea ampollosa, celulitis, dermatitis de contacto, úlcera dérmica, eccema, epidermólisis ampollosa, eritema multiforme, eritema nudoso, dermatitis por herpes simple, liquen plano, enfermedad de las uñas, fotodermatitis, erupción pustulosa, necrosis cutánea, |

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%) | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                       | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                    |                       | <p>úlceras gastrointestinales (incluidas úlceras gástricas y úlceras esofágicas), pirosis (3% a 9%), náuseas (3% a 9%), estomatitis (&lt;3%; incluida úlcera de la mucosa oral), vómitos (&lt;3 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genitourinario: cistitis (&lt;3%), infección del tracto urinario (3% a 9%).</li> <li>• Hematológicos y oncológicos: anemia (&lt;3%), enfermedad purpúrica (&lt;3%).</li> <li>• Infección: infección (3% a 9%).</li> <li>• Sistema nervioso: mareos (≤9%), somnolencia (3% a 9%), insomnio (&lt;3%), dolor (3% a 9%), parestesia (&lt;3%), vértigo (&lt;3%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: artralgia (&lt;3%), artropatía (&lt;3%), astenia (&lt;3%), dolor de espalda (3% a 9%), calambres en las extremidades inferiores (&lt;3%), mialgia (&lt;3%), tendinopatía (&lt;3%; incluida fibrotendinitis).</li> <li>• Oftálmico: alteración visual (&lt;3%).</li> <li>• Ótico: alteración auditiva (&lt;3%; incluyendo deterioro auditivo y sordera), tinnitus (3% a 9%).</li> <li>• Respiratorio: bronquitis (&lt;3%), disnea (≤9%), síntomas similares a los de la gripe (10%), aumento de la tos (&lt;3%), faringitis (3% a 9%), rinitis (3% a 9%), sinusitis (3% a 9%).</li> <li>• Varios: fiebre (&lt;3%).</li> </ul> | <p>fotosensibilidad cutánea, Síndrome de Stevens-Johnson, nódulo subcutáneo, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, vasculitis de la piel, xerodermia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocrino y metabólico: Albuminuria, alcalosis, disminución de la tolerancia a la glucosa, deshidratación, glucosuria, hipercolesterolemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hipopotasemia, enfermedad menstrual, porfiria cutánea tardía, pérdida de peso.</li> <li>• Gastrointestinal: distensión abdominal, anorexia, estomatitis aftosa, colecistitis, colelitiasis, colitis, eructos, acalasia esofágica, esofagitis, exacerbación de la enfermedad de Crohn, exacerbación de la colitis ulcerosa, gastroenteritis, candidiasis gastrointestinal, necrosis gastrointestinal, inflamación gastrointestinal, gastrointestinales, anomalía de la membrana mucosa, pancreatitis, absceso periodontal.</li> <li>• Genitourinario: dismenorrea, disuria, hematuria, infertilidad, síndrome nefrótico, nicturia, dolor pélvico, enfermedad prostática, piuria, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, retención urinaria, hemorragia uterina, espasmo uterino, vaginitis.</li> <li>• Hematológicos: agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, hemorragia, leucopenia, sangrado prolongado, hemorragia rectal, trombocitopenia.</li> <li>• Hepático: hepatitis, hepatoesplenomegalia, aumento de la alanina aminotransferasa sérica, aumento de la aspartato aminotransferasa sérica, ictericia.</li> <li>• Hipersensibilidad: angioedema, erupción medicamentosa fija, reacción de hipersensibilidad, anafilaxia no inmunitaria.</li> <li>• Infección: absceso, infección por herpes zóster.</li> <li>• Sistema nervioso: sueños anormales, amnesia, ansiedad, meningitis aséptica, ataxia, escalofríos, disfunción cognitiva, confusión, depresión, labilidad emocional, hipertensión, falta de concentración, malestar general, migraña, miastenia, nerviosismo,</li> </ul> |

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%)                                                                                                                                    | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                                                                                                                          | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                    |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>neuralgia, neuritis, parálisis, convulsiones.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuromuscular y esquelético: fractura ósea, bursitis, síndrome de Lambert-Eaton, dolor de cuello, rigidez de cuello, ostealgia, lupus eritematoso sistémico.</li> <li>• Oftálmico: lagrimeo anormal, ambliopía, blefaroptosis, cataratas, conjuntivitis, opacidad corneal, diplopía, dolor ocular, queratoconjuntivitis, neuritis óptica (incluyendo retrobulbar), papilitis óptica, papiledema, escleritis.</li> <li>• Ótico: otitis media.</li> <li>• Renal: glomerulonefritis, aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatina sérica, nefritis intersticial, nefrolitiasis, pielonefritis, enfermedad renal (nefroesclerosis), síndrome de insuficiencia renal, dolor renal, necrosis papilar renal.</li> <li>• Respiratorio: asma, neumonitis eosinofílica, epistaxis, laringitis, neumonía, edema pulmonar, dificultad respiratoria</li> </ul>                                                                                                                                                                                    |
| Ketoprofeno        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal: dispepsia (11%).</li> <li>• Hepático: pruebas de función hepática anormales (≤15%)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatológico: erupción cutánea (&gt; 1%).</li> <li>• Gastrointestinal: dolor abdominal (3% a 9%), anorexia (&gt; 1%), estreñimiento (3% a 9%), diarrea (3% a 9%), flatulencia (3% a 9%), náuseas (3% al 9%), estomatitis (&gt; 1%), vómitos (&gt; 1%).</li> <li>• Genitourinario: Irritación del tracto urinario (&gt; 1%).</li> <li>• Sistema nervioso: sueños anormales, depresión, mareos (&gt; 1%), somnolencia, dolor de cabeza (3% a 9%), insomnio, malestar, nerviosismo.</li> <li>• Oftálmico: alteración visual (&gt; 1%).</li> <li>• Ótico: Acúfenos (&gt; 1%).</li> <li>• Renal: insuficiencia renal (del 3% al 9%; incluido un aumento del nitrógeno ureico en sangre)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: infarto agudo de miocardio, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, edema, edema facial, hipertensión, palpitaciones, enfermedad vascular periférica, shock, taquicardia, vasodilatación.</li> <li>• Dermatológico: alopecia, erupción ampollosa, diaforesis, eccema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, onicólisis, prurito, decoloración de la piel, fotosensibilidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.</li> <li>• Endocrino y metabólico: cambio en la libido, exacerbación de la diabetes mellitus, ginecomastia, hiponatremia, aumento de la sed, esteatosis micro vesicular, aumento de peso, pérdida de peso.</li> <li>• Gastrointestinal: necrosis bucal, disgeusia, eructos, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, aumento del apetito, melena, sangre oculta en heces, pancreatitis, úlcera péptica, salivación, colitis ulcerosa, xerostomía</li> <li>• Genitourinario: hematuria, impotencia, síndrome nefrótico, hemorragia uterina.</li> </ul> |

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%) | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                       | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                    |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia, trastorno de los componentes hemostáticos de la sangre, hemólisis, enfermedad purpúrica, erupción purpúrica, hemorragia rectal, trombocitopenia.</li> <li>• Hepatitis: hepatitis colestásica, hepatitis, ictericia.</li> <li>• Hipersensibilidad: anafilaxia, reacción de hipersensibilidad.</li> <li>• Infección: infección, septicemia</li> <li>• Sistema nervioso: amnesia, meningitis aséptica, escalofríos, confusión, disforia, alucinaciones, migraña, pesadillas, parestesia, trastorno de la personalidad, vértigo.</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: mialgia.</li> <li>• Oftálmico: conjuntivitis, síndrome del ojo seco, dolor ocular, hemorragia retiniana, cambios en la pigmentación retiniana.</li> <li>• Ótico: deterioro auditivo.</li> <li>• Renal: enfermedad tubular renal aguda, nefritis intersticial, síndrome de insuficiencia renal.</li> <li>• Respiratorio: broncoespasmo, disnea, epistaxis, hemoptisis, edema laríngeo, faringitis, rinitis</li> </ul> |
| Oxaprozina         |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: edema.</li> <li>• Sistema nervioso central: confusión, depresión, trastornos del sueño, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, sedación.</li> <li>• Dermatológico: prurito, erupción cutánea.</li> <li>• Gastrointestinal: malestar abdominal, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, perforación gastrointestinal (con hemorragia macroscópica), úlcera gastrointestinal, ardor de estómago, náuseas, vómitos.</li> <li>• Genitourinario: disuria, frecuencia urinaria.</li> <li>• Hematológicos y oncológicos: anemia, tiempo de sangrado prolongado.</li> <li>• Hepático: aumento de las enzimas hepáticas.</li> <li>• Ótico: Acúfenos.</li> <li>• Renal: insuficiencia renal</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Principios activos | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | Muy frecuentes (>10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                             | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Dexibuprofeno      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: presión arterial alterada, exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones.</li> <li>• Sistema nervioso central: estado mental alterado, ansiedad (ocasional), confusión, depresión, mareos, somnolencia, excitación, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, inquietud.</li> <li>• Dermatológico: eccema, prurito, fotosensibilidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, alopecia transitoria, urticaria.</li> <li>• Endocrino y metabólico: gota, hiperpotasemia, hiperlipidemia, aumento de proteínas totales en suero.</li> <li>• Gastrointestinal: Distensión abdominal, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, enfermedad de Crohn, diverticulosis, disgeusia, estenosis esofágica, úlcera gástrica con hemorragia, gastritis, perforación gastrointestinal, pirosis, colitis hemorrágica, náuseas, pancreatitis, malestar estomacal, estomatitis, colitis ulcerosa superior dolor abdominal.</li> <li>• Genitourinario: vaginitis.</li> <li>• Hematológicos y oncológicos: función plaquetaria alterada, anemia aplásica, recuento absoluto de linfocitos disminuido, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, púrpura, trombocitopenia.</li> <li>• Hepático: insuficiencia hepática, hepatitis, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la ALT sérica, aumento de la AST sérica, ictericia.</li> <li>• Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema.</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: rigidez de cuello, polimiositis, lupus eritematoso sistémico.</li> <li>• Oftálmico: ambliopía tóxica, alteración visual.</li> <li>• Ótico: pérdida de audición, tinnitus.</li> <li>• Renal: insuficiencia renal aguda, aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica.</li> <li>• Respiratorio: broncoespasmo, exacerbación del asma, rinitis.</li> <li>• Varios: Fiebre</li> </ul> |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dexketoprofeno     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal: dolor abdominal (&lt;10%), diarrea (&lt;10%), dispepsia (&lt;10%), náuseas (&lt;10%), vómitos (&lt;10%).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: síncope, trombosis.</li> <li>• Sistema nervioso central: agitación, escalofríos, parálisis, alteraciones sensoriales.</li> <li>• Dermatológico: alopecia, queilosis, eritema, hiperhidrosis.</li> <li>• Endocrino y metabólico: hiperlipidemia, hiperuricemia.</li> <li>• Gastrointestinal: Distensión abdominal, heces con sangre, colitis (exacerbación), exacerbación de la enfermedad de Crohn, hemorragia gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, melena, diarrea severa (Shigelosis).</li> <li>• Genitourinario: disuria.</li> <li>• Hematológicos y oncológicos: hemorragia, leucopenia, aplasia pura de glóbulos rojos.</li> <li>• Hepático: aumento de las enzimas hepáticas.</li> <li>• Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad.</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: espasmo muscular, mialgia.</li> <li>• Oftálmico: alteración oculomotora.</li> <li>• Renal: necrosis papilar renal.</li> <li>• Respiratorio: obstrucción de las vías respiratorias, asma, tos.</li> </ul> |

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%) | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                       | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                    |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Varios: Lesión (hepática).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Loxoprofeno        |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardíaco: edema.</li> <li>Dermatológico: sarpullido cutáneo.</li> <li>Gastrointestinal: dolor abdominal, incomodidad gástrica, anorexia, náusea y vómito, diarrea.</li> <li>Hepatobiliar: aumento de las transaminasas hepáticas.</li> <li>Sistema nervioso central: somnolencia.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dermatológico: prurito.</li> <li>Gastrointestinal: úlcera péptica, estreñimiento, acidez estomacal, estomatitis.</li> <li>Cardiovascular: palpitaciones.</li> <li>Dermatológico: urticaria.</li> <li>Gastrointestinal: dispepsia.</li> <li>Hematológico: anemia, eosinofilia, leucopenia.</li> <li>Hepatobiliar: aumento de la fosfatasa alcalina.</li> <li>Sistema nervioso central: cefalea.</li> <li>Vascular: enrojecimiento en la cara.</li> </ul> |
| Ácido mefenámico   |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sistema nervioso: mareos (3% a 9%), dolor de cabeza, nerviosismo.</li> <li>Dermatológico: prurito, erupción cutánea.</li> <li>Endocrino y metabólico: retención de líquidos.</li> <li>Gastrointestinal: Calambres abdominales, malestar abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, úlcera duodenal (con sangrado o perforación), dispepsia, flatulencia, úlcera gástrica (con sangrado o perforación), gastritis, pirosis, náuseas, vómitos.</li> <li>Hematológico y oncológico: hemorragia.</li> <li>Hepático: aumento de las enzimas hepáticas.</li> <li>Ótico: Acúfenos</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Ácido tolfenámico  |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sistema nervioso central: meningitis aséptica, confusión, depresión, mareos, somnolencia, euforia, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, malestar general, parestesia, vértigo.</li> <li>Dermatológico: erupción bullosa, fotosensibilidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson.</li> <li>Gastrointestinal: dolor abdominal, estomatitis aftosa, estreñimiento, diarrea, dispepsia, exacerbación de la enfermedad de Crohn, exacerbación de la colitis ulcerosa, flatulencia, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hematemesis, melena, náuseas, úlcera péptica, vómitos.</li> <li>Genitourinario: disuria (más común en hombres), síndrome nefrótico, nefrotoxicidad, decoloración de la orina.</li> <li>Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia.</li> <li>Hepático: enfermedad hepática, hepatitis, ictericia.</li> <li>Neuromuscular y esquelético: temblor.</li> <li>Oftálmica: neuritis óptica, alteración visual.</li> <li>Ótico: Acúfenos.</li> <li>Renal: nefritis intersticial, insuficiencia renal</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| Principios activos | Efectos adversos      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | Muy frecuentes (>10%) | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Celecoxib          |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: infarto agudo de miocardio (&lt;2%), angina de pecho (&lt;2%), dolor torácico (&lt;2%), enfermedad de las arterias coronarias (&lt;2%), edema (&lt;2%), exacerbación de la hipertensión (&lt;2%), edema facial (&lt;2%), palpitaciones (&lt;2%), edema periférico (2%), taquicardia (&lt;2%).</li> <li>• Dermatológico: alopecia (&lt;2%), celulitis (&lt;2%), dermatitis de contacto (&lt;2%), dermatitis (&lt;2%), diaforesis (&lt;2%), equimosis (&lt;2%), erupción eritematosa (&lt;2%), erupción maculopapular (&lt;2%), prurito (&lt;2%), cambios en la piel (&lt;2%), fotosensibilidad cutánea (&lt;2%), urticaria (&lt;2%), xerodermia (&lt;2%).</li> <li>• Endocrino y metabólico: Albuminuria (&lt;2%), sofocos (&lt;2%), hipercolesterolemia (&lt;2%), hiperglucemia (&lt;2%), hipopotasemia (&lt;2%), aumento de nitrógeno no proteico (&lt;2%), peso ganancia (&lt;2%).</li> <li>• Gastrointestinal: Dolor abdominal (4%), anorexia (&lt;2%), estreñimiento (&lt;2%), diarrea (6%), diverticulitis del tracto gastrointestinal (&lt;2%), dispepsia (9%), disfagia (&lt;2%), eructos (&lt;2%), esofagitis (&lt;2%), flatulencia (2%), gastritis (&lt;2%), gastroenteritis (&lt;2%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (&lt;2%), hemorroides (&lt;2%), hernia de hiato (&lt;2%), aumento del apetito (&lt;2%), melena (&lt;2%), estomatitis (&lt;2%), tenesmo (&lt;2%), vómitos (&lt;2%), xerostomía (&lt;2%).</li> <li>• Genitourinario: cistitis (&lt;2%), disuria (&lt;2%), hematuria (&lt;2%), frecuencia urinaria (&lt;2%).</li> <li>• Hematológicos y oncológicos: anemia (&lt;2%), trombocitemia (&lt;2%).</li> <li>• Hepático: aumento de las enzimas hepáticas (&lt;3x LSN: ≤6%), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (&lt;2%).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, síncope, tromboflebitis, fibrilación ventricular.</li> <li>• Dermatológico: Gangrena de piel y / o tejido subcutáneo.</li> <li>• Gastrointestinal: colelitiasis, perforación esofágica, hemorragia gastrointestinal, colitis hemorrágica, obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis.</li> <li>• Hematológico: trombocitopenia.</li> <li>• Infección: sepsis.</li> <li>• Sistema nervioso: Ataxia, tendencias suicidas.</li> <li>• Renal: lesión renal aguda</li> </ul> |

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%) | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
|--------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                    |                       | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Poco frecuentes (<1%) |
|                    |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad (&lt;2%).</li> <li>• Sistema nervioso: ansiedad (&lt;2%), depresión (&lt;2%), somnolencia (&lt;2%), fatiga (&lt;2%), hipertonia (&lt;2%), hipoestesia (&lt;2%), migraña (&lt;2%), nerviosismo (&lt;2%), dolor (&lt;2%), parestesia (&lt;2%), dolor periférico (&lt;2%), vértigo (&lt;2%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: artralgia (&lt;2%), aumento de creatinfosfoquinasa en la muestra de sangre (&lt;2%), calambres en las extremidades inferiores (&lt;2%), mialgia (&lt;2%), osteoartritis (&lt;2%), sinovitis (&lt;2%), tendinopatía (&lt;2%).</li> <li>• Ótico: sordera (&lt;2%), tinnitus (&lt;2%).</li> <li>• Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre (&lt;2%), aumento de la creatinina sérica (&lt;2%), nefrolitiasis (&lt;2%).</li> <li>• Respiratorio: broncoespasmo agravado (&lt;2%), bronquitis (&lt;2%), broncoespasmo (&lt;2%), tos (&lt;2%), disnea (&lt;2%), epistaxis (&lt;2%), síntomas seudogripales (&lt;2%), laringitis (&lt;2%), faringitis (2%), neumonía (&lt;2%), rinitis (2%), sinusitis (2%), infección del tracto respiratorio superior (8%).</li> <li>• Varios: quiste (&lt;2%), fiebre (&lt;2%).</li> </ul> |                       |
| Etoricoxib         |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: edema, hipertensión, palpitaciones.</li> <li>• Sistema nervioso central: mareos, fatiga, dolor de cabeza.</li> <li>• Dermatológico: Moretones.</li> <li>• Gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, ardor de estómago, náuseas.</li> <li>• Hepático: aumento de ALT, aumento de AST.</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: debilidad.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |



## Posicionamiento Terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio

| Principios activos     | Muy frecuentes (>10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Poco frecuentes (<1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Varios: osteítis alveolar, síndrome pseudogripal.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nimesulide             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinal: diarrea, náuseas, vómitos</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hepático: aumento de las enzimas hepáticas</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular: rubor.</li> <li>Gastrointestinal: distensión abdominal, cambios en la función hepática (generalmente transitorios y reversibles), hematoquecia, dolor de estómago.</li> <li>Hepático: insuficiencia hepática (fulminante).</li> <li>Respiratorio: dificultad respiratoria.</li> </ul>                                                                             |
| Ácido acetilsalicílico | <p>Frecuencia no definida:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular: arritmia cardíaca, hipotensión, taquicardia.</li> <li>Dermatológico: Urticaria.</li> <li>Endocrino y metabólico: deshidratación, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipoglucemia (niños), aumento de la sed, acidosis metabólica.</li> <li>Gastrointestinal: Dolor abdominal, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, pirosis, náuseas, pancreatitis, vómitos.</li> <li>Genitourinario: hemorragia posparto, embarazo a término, trabajo de parto prolongado, proteinuria, mortinato.</li> <li>Hematológico y oncológico: trastorno de los componentes hemostáticos de la sangre, coagulación intravascular diseminada, hemorragia, tiempo de hemorragia prolongado, tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia.</li> <li>Hepático: hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas.</li> <li>Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema</li> <li>Sistema nervioso: agitación, edema cerebral, coma, confusión, mareos, dolor de cabeza, hipotermia, hemorragia intracraneal, letargo, síndrome de Reye, convulsiones.</li> <li>Neuromuscular y esquelético: rabdomiólisis.</li> <li>Ótico: pérdida de audición, tinnitus.</li> <li>Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica, nefritis intersticial, insuficiencia renal, insuficiencia renal, necrosis papilar renal.</li> <li>Respiratorio: asma, broncoespasmo, hiperventilación, edema laríngeo, edema pulmonar, alcalosis respiratoria, taquipnea.</li> <li>Varios: fiebre, bajo peso al nacer</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Codeína/Ibuprofeno     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Gastrointestinal: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vómitos.</p> <p>Sistema nervioso: cefalea, fatiga o somnolencia, mareo, vértigo.</p> <p>Ótico: acúfenos.</p>                                                                                                                                             | <p>Gastrointestinal: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal.</p> <p>Psiquiátrico: somnolencia, insomnio, ligera inquietud.</p> <p>Sistema nervioso: insomnio, intranquilidad, ansiedad.</p> <p>Oftálmico: alteraciones visuales, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea.</p> <p>Ótico: alteraciones auditivas.</p> |
| Hidrocodona/Naproxeno  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinal: estreñimiento (3% a 14%), náuseas (7% a 12%).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular: hipertensión (<math>\geq 1\%</math> a <math>&lt; 5\%</math>), edema periférico (3%), palpitaciones (<math>&lt; 3\%</math>).</li> <li>Sistema nervioso central: dolor de cabeza (6%), escalofríos (<math>\geq 1\%</math> a <math>&lt; 5\%</math>).</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%) | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |
|--------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                    |                       | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Poco frecuentes (<1%) |
|                    |                       | <p>sedación (<math>\geq 1\%</math> a <math>&lt; 5\%</math>), ansiedad (4%), insomnio (3%), mareos (2% a 3%). %), somnolencia (1% a 3%), fatiga (2%), depresión, caídas, letargo, migraña, dolor, parestesia, vértigo (<math>&lt; 3\%</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatológico: prurito (1%), hiperhidrosis, sudores nocturnos, erupción cutánea, equimosis, diaforesis.</li> <li>• Endocrino y metabólico: deshidratación, sofocos, hipopotasemia, aumento de gamma-glutamyl transferasa, aumento del colesterol sérico, retención de líquidos (3% a 9%), aumento de la sed (<math>&lt; 3\%</math>).</li> <li>• Gastrointestinal: vómitos (5% a 6%), dispepsia (<math>\geq 1\%</math> a <math>&lt; 5\%</math>), gastroenteritis (<math>\geq 1\%</math> a <math>&lt; 5\%</math>), dolor abdominal superior (<math>\geq 1\%</math> a <math>&lt; 5\%</math>), gastroenteritis viral (<math>\geq 1\%</math> a <math>&lt; 5\%</math>), diarrea (4%), dolor abdominal (3%), disminución del apetito (2%), xerostomía (1%), malestar abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, náuseas, estomatitis (<math>&lt; 3\%</math>), flatulencia, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, vómitos.</li> <li>• Genitourinario: infección del tracto urinario (5%).</li> <li>• Hematológico y oncológico: contusión, hemólisis (3% a 9%), púrpura (<math>&lt; 3\%</math>), anemia, tiempo de sangrado prolongado.</li> <li>• Hepático: aumento de las enzimas hepáticas.</li> <li>• Oftálmico: alteración visual (<math>&lt; 3\%</math>).</li> <li>• Infección: influenza (3%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda (4%), espasmo muscular (3%), temblor (3%), artralgia, fractura ósea (pie), lesión en la articulación, esguince articular, dolor en las extremidades, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético,</li> </ul> |                       |

| Principios activos | Muy frecuentes (>10%) | Efectos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
|--------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                    |                       | Frecuentes (1-10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Poco frecuentes (<1%) |
|                    |                       | mialgia, dolor de cuello, osteoartritis, distensión.<br>• Ótico: acúfenos (2%), tinnitus (3% a 9%), alteración auditiva (<3%).<br>• Renal: anomalía de la función renal.<br>• Respiratorio: bronquitis (≥1% a <5%), congestión nasal (≥1% a <5%), nasofaringitis (≥1% a <5%), dolor orofaríngeo (≥1% a <5%), sinusitis (≥1% a <5%), infección del tracto respiratorio superior (3%), tos, disnea.<br>• Varios: fiebre, laceración. |                       |

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de lexicomp (86), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (83) y medicamentos a un clic (87).

### 3.6 Interacciones medicamentosas

En la Tabla 8 se muestra las principales reacciones adversas reportadas por la literatura para los medicamentos que cuentan con indicación Invima para el tratamiento del dolor crónico no oncológico de origen inflamatorio<sup>3</sup>.

**Tabla 8. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados**

| Interacción                                                                 | Clasificación de la interacción                                                                                                                                                                              | Gravedad | Confiabilidad |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------|
| <b>Antiinflamatorios no esteroidales (AINES) selectivos y no selectivos</b> |                                                                                                                                                                                                              |          |               |
| Otros AINES                                                                 | X: Evitar la combinación (los efectos tóxicos de los AINES pueden incrementarse, específicamente el riesgo de toxicidad gastrointestinal)                                                                    | Mayor    | Regular       |
| Ácido aminolevulínico                                                       | X: Evitar la combinación (Se puede potenciar el efecto fotosensibilizante del ácido aminolevulínico)                                                                                                         | Moderada | Regular       |
| Uroquinasa (sistémica)                                                      | X: Evitar la combinación (potenciación del efecto anticoagulante de la uroquinasa)                                                                                                                           | Mayor    | Regular       |
| Ciclosporina (sistémica)                                                    | D: Considerar modificación de la terapia (aumento del riesgo de nefrotoxicidad de la ciclosporina)                                                                                                           | Mayor    | Excelente     |
| Metotrexato                                                                 | D: Considerar modificación de la terapia (aumento de concentraciones plasmáticas de metotrexato, se debe evitar la administración concomitante de AINES con dosis altas de metotrexato (>7,5 – 15 mg/semana) | Mayor    | Buena         |
| Diuréticos de ASA                                                           | D: Considerar modificación de la terapia (disminución del efecto terapéutico de diuréticos de ASA, aumento del efecto nefrotóxico de los AINES)                                                              | Moderada | Excelente     |
| <b>AINES (No Selectivos)</b>                                                |                                                                                                                                                                                                              |          |               |

<sup>3</sup> Dado que los medicamentos evaluados comparten características derivadas de su mecanismo de acción en común, así como otras propiedades farmacodinámicas, la literatura reporta en general el mecanismo de acción e interacciones por grupos terapéuticos (ya que todas las moléculas pertenecientes a un mismo grupo, comparten estas características); por lo tanto en estos apartados se da dicha información en general para no incurrir en repetir información que aplica para cada principio activo evaluado dentro de su respectivo grupo.

| Interacción                     | Clasificación de la interacción                                                                                                                                  | Gravedad | Confiabilidad |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------|
| Anticoagulantes                 | D: Considerar modificación de la terapia (aumento del riesgo de sangrado de los agentes anticoagulantes (por ej. Apixabán, dabigatrán, heparina, enoxaparina)    | Mayor    | Regular       |
| <b>AINES (COX-2 Selectivos)</b> |                                                                                                                                                                  |          |               |
| Ácido acetilsalicílico          | D: Considerar modificación de la terapia (el ácido acetilsalicílico en altas dosis puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de los AINES COX-2 selectivos) | Mayor    | Buena         |

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Lexicomp (86).

### 3.7 Información de vigilancia post – comercialización

La información de vigilancia post - comercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo del dolor crónico no oncológico de origen inflamatorio, se encuentran en el Anexo 1 en la Tabla 1 denominada Listado de registros sanitarios, la cual se puede observar en documento adjunto.

La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la OMS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

### 3.8 Listado de registros sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo del dolor crónico no oncológico de origen inflamatorio, se presentan en el Anexo 1 en la Tabla 2 Listado de alertas sanitarias, presentada en documento adjunto. Se relacionan los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes, y temporalmente no comercializado – en trámite de renovación, con corte a mayo de 2021 (75).

## 4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

### 4.1 Metodología

Para realizar la evaluación de efectividad y seguridad se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL) a partir de las preguntas planteadas en el ítem 2.3.1. Como se indicó en la introducción, estas RSL incluyeron todos los tratamientos propuestos con el fin de presentar como insumo, al panel de valoración

del posicionamiento terapéutico, la evidencia científica sobre las opciones de tratamiento disponibles en el país. Sin embargo, como se indicó en la introducción y otras secciones previas en este documento, el ejercicio final de posicionamiento terapéutico se realizó sobre los tratamientos que tienen indicación específica aprobada por el INVIMA para la condición de salud de interés y que además tienen evidencia que soporte su uso.

#### 4.1.1 Preguntas de investigación

Las preguntas de investigación y su estructura en formato PICO se describen en el apartado 2.3.1.

#### 4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

Se construyó un listado preliminar de desenlaces, a partir de búsquedas de literatura (estudios de tipo integrativo o ensayos clínicos (ECA)). Este listado de desenlaces fue propuesto sin conocer *a priori* la dirección, la significancia estadística, significancia clínica y la magnitud de los efectos, así como la disponibilidad de evidencia científica y su calidad metodológica. Para revisar este listado, así como la población, las intervenciones, y los desenlaces incluidos se llevó a cabo un panel con los expertos en donde se revisaron una a una estas variables, el listado preliminar fue revisado y complementado por los expertos temáticos del grupo desarrollador.

Posteriormente, se hizo una calificación de la importancia de los desenlaces, proceso realizado por los expertos clínicos, quienes valoraron cada desenlace de forma individual e independiente; para la calificación de los desenlaces se siguieron las recomendaciones del manual GRADE (88,89) en una escala de 9 puntos:

**Tabla 9. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE**

| 1                                                                                           | 2 | 3 | 4                                                                                             | 5 | 6 | 7                                                                         | 8 | 9 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---------------------------------------------------------------------------|---|---|
| De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia) |   |   | Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia) |   |   | Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia) |   |   |

Fuente: elaboración propia, a partir de "Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1a Ed. en español)" (88).

El desenlace fue clasificado en la categoría en la que alcanzó una votación igual o mayor al 80% o en la que se obtuvo su mediana. Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos y los desenlaces importantes más no críticos para la toma de decisiones; los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones fueron descartados del proceso de revisión.

El detalle de la calificación realizada por cada integrante y la clasificación final de cada desenlace se presenta en el Anexo 2. Tabla 3 Resultados de la votación para la clasificación de los desenlaces, documento adjunto. De acuerdo con las GPC y la consulta a expertos, se identificaron los siguientes desenlaces como relevantes para responder en esta pregunta (Tabla 10). No se realizaron preguntas de consulta pública ya que no aplica para este posicionamiento.

**Tabla 10. Clasificación de los desenlaces**

| Desenlace                       | Relevancia |
|---------------------------------|------------|
| Evaluación del dolor            | Crítico    |
| Calidad de vida y funcionalidad | Crítico    |
| Evaluación del sueño            | Crítico    |
| Seguridad                       | Crítico    |

Fuente: elaboración propia.

### 4.1.3 Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

### 4.1.4 Criterios de elegibilidad

#### Criterios de inclusión:

##### *Tipo de participantes*

Se incluyeron pacientes adultos, con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio.

##### *Tipo de intervención*

AINES solos o en combinaciones con opioides débiles o moderados.

##### *Comparador:*

Entre ellos mismos.

##### *Tipos de desenlaces:*

##### Efectividad

- Control o reducción del dolor:  
Graded Chronic Pain Scale (GCPS)  
Visual Analogue Scale (VAS)  
Oswestry Disability Index (ODI)  
Multidimensional evaluación cuantitativa y cualitativa del dolor (MCGILL)  
SF- 36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS)
- Calidad de vida y escalas para la valoración de la función física:  
Health Assessment Questionnaire (HAQ)  
Índice funcional de Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)  
Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3)

Índice Funcional de Dougados (DFI)

Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI)

Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

Euro-QOL

AS-QOL

ASAS health index

Rheumatoid arthritis quality of life (RAQOL)

Work productivity and activity impairment questionnaire - specific health problem (WPAI: SHP)

- Escala del sueño
- Subescala de sueño (BPI)
- Años de vida ajustados por calidad (AVAC)
- Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)

Seguridad

- Eventos adversos
- Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida, hospitalizaciones, discapacidad)
- Suspensión del tratamiento por eventos adverso

Se tuvieron en cuenta publicaciones en cualquier idioma, entre los últimos cinco años (para RSL), que estuvieran disponibles en texto completo. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados, porque la información reportada sería incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados pueden variar en la publicación del texto completo final.

Se priorizaron las RSL con o sin metaanálisis que respondieran la pregunta de investigación.

#### **Criterios de exclusión:**

Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, portugués, francés y alemán.

#### **4.1.4.1 Fuentes de información**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (90). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- Se accedió a Embase a través de [www.embase.com](http://www.embase.com).
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).
- Se accedió a LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>
- Se accedió a Google Académico a través de <https://scholar.google.es>
- Se accedió a Epistemonikos a través de <https://www.epistemonikos.org/es>

#### 4.1.4.2 Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICOT. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio: de alta especificidad para RSL y de alta sensibilidad para estudios primarios. La estrategia completa de búsqueda se encuentra en el Anexo 3 Tabla 4 Estrategia de búsqueda estudios de efectividad y seguridad, en documento adjunto.

#### 4.1.4.3 Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan, donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes (DML y LEM); los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por dos revisores (DML y LEM). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (91,92).



#### 4.1.5 Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente (DML y LEM), por medio de un formulario diseñado en Excel (Anexo 7 Tabla 8 Características de las RSL seleccionadas, en el documento adjunto de anexos), el cual fue ajustado en una extracción piloto realizada o en uno de los artículos. Se extrajo la información priorizando RSL y ECA, también se identificaron protocolos de ensayos clínicos, debatiendo y llegando a un consenso en caso de diferencias en la información extraída.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Diseño del estudio
- Población
- Tamaño de la población
- Intervención (detallar dosis, frecuencia)
- Comparador
- Desenlaces críticos
- Resultados estadísticos
- Tiempo de tratamiento
- Fuente de financiación

#### 4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta ISPOR (93,94) o IQWiG (95) para RSL con metaanálisis en red, ROBIS para las RSL (96), la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane RoB 2 para los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (97) y la herramienta de ROBINS-I en estudios no aleatorios (98,99). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente (DML y ABO), y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor.

#### 4.1.7 Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, a partir de los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación; dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (100,101).

#### 4.1.8 Síntesis de la evidencia y análisis estadístico

La síntesis de la evidencia se ha realizado de manera cuantitativa por medio de tablas de síntesis, presentando por cada uno de los estudios incluidos los resultados para cada desenlace de efectividad y seguridad reportados. Si las RSL incluyeron

metaanálisis, se reportaron los datos agrupados de acuerdo con los perfiles de evidencia GRADE, como se indicó en el apartado 4.1.7.

De manera cualitativa la síntesis de la evidencia se ha descrito teniendo en cuenta los resultados cuantitativos presentados. Cada una de estas descripciones se acompañó de la evaluación de la certeza en la evidencia o del riesgo de sesgos de los estudios.

## **4.2 Resultados**

### **4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios**

Las búsquedas en bases de datos y otros métodos de búsqueda complementarios arrojaron 488 registros, tras remover duplicados se tamizaron 460 referencias por título y resumen; se excluyeron 434 porque no cumplían con los criterios de elegibilidad, luego de este proceso se revisó el texto completo de 26 estudios y se incluyeron 15 estudios. En el Anexo 4 se presenta la Figura 1 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas y en el Anexo 5 Tabla 5 Listado de estudios incluidos y su tipo de estudio y Tabla 6 Listado de estudios excluidos y las razones para su exclusión, en documento adjunto.

### **4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios**

La revisión de Akobeng 2016 (102), Aminoshariae 2016 (103), Atzeni 2021(104), Bally 2017 (105), Fan 2020 (106), Fidahic 2017 (107), Grossi 2021 (108), Gunter 2017 (109), Kroon 2015 (110), Li 2019 (111), Li 2020 (111), Wang 2016 (24), Yuan 2016 (112) y Zhang 2016 (113) presentaron un bajo riesgo de sesgo. La revisión de Vohra 2016 (114) presentaron riesgo de sesgo poco claro debido a que los autores de la revisión no aclaran cuáles fueron los criterios de exclusión de los estudios, tampoco ofrece los datos sobre los estudios excluidos y las causas de exclusión; no especifican como hicieron la identificación y selección de los estudios ni proporcionan información sobre la recolección de datos y evaluación de riesgo de sesgos. No hay información sobre los métodos empleados para la síntesis.

La evaluación completa de riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos se puede observar en el documento adjunto, en el Anexo 6 Tabla 7 Evaluación de riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas de la literatura.

### **4.2.3 Síntesis de la evidencia**

Las características de los estudios incluidos en este informe técnico se resumen en la en el Anexo 7 Tabla 8 Características de las RSL seleccionadas, en el documento adjunto de anexos.

#### 4.2.3.1 Descripción de los estudios incluidos

##### **Espondiloartritis axial - (EAax)- (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica)**

El metaanálisis en red bayesiana de Wang R, et al (2016) (24) constituido por 26 ensayos (66 brazos de tratamiento), 16 estudios informaron ensayos controlados paralelos y 10 fueron ensayos cruzados, comparo los efectos directos e indirectos entre fármacos de 20 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el tratamiento a corto plazo de la espondilitis anquilosante (EA) con 3410 participantes. La edad media de los participantes fue de 41,3 años y la duración media de la EA fue de 10,8 años. Se incluyeron los ensayos que informaron la eficacia a las 2 a 12 semanas, el resultado de eficacia medido fue el cambio en la puntuación del dolor. 15 ensayos (58%) de los ensayos tuvieron menos de 50 participantes. La calidad del metaanálisis fue de moderada a alta, 8 estudios (30%) tuvieron alto riesgo de sesgo debido a datos de resultado incompletos y 3 (11,5%) tuvieron alto riesgo de sesgo en el cegamiento. Las principales limitaciones del metaanálisis han sido el número de ECA disponibles y los tamaños de población pequeños en los ensayos.

La revisión sistemática realizada por Kroon FPB, et al (2015) (110) tuvo como objetivo los efectos beneficiosos y perjudiciales de los AINE en los pacientes con EAax. Se incluyeron 39 estudios (35 ECA de los cuales seis fueron ensayos cruzados (Cross-over), dos ensayos controlados cuasi aleatorios y dos estudios de cohortes con 4356 pacientes se analizaron las comparaciones: AINE tradicionales versus placebo, ciclooxigenasa-2 (COX-2) versus placebo, COX-2 versus AINE tradicionales, AINE versus AINE, naproxeno versus otros AINE, dosis baja versus alta. La mayoría de los ensayos (n = 29) estuvieron en riesgo incierto de sesgo de selección. Veinticinco ensayos presentaron un riesgo bajo de sesgo de deserción y 29 ensayos presentaron un riesgo bajo de sesgo de informe. El riesgo de sesgo en los dos estudios de cohortes fue alto para la participación en el estudio, y bajo o incierto para los otros criterios. Ningún ensayo de los metaanálisis evaluó a pacientes con EAax no radiográfica (nr). Los resultados principales fueron el dolor, el Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), el Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), el Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), el número de retiros debido a los eventos adversos y el número de eventos adversos graves. No hubo diferencias significativas en los efectos beneficiosos (dolor en la EVA: DM -2,62; IC del 95%: -10,99 a 5,75; tres ensayos, n = 669) o perjudiciales (retiros debido a los EA: RR 1,04; IC del 95%: 0,60 a 1,82; cuatro ensayos, n = 995) entre las clases de AINE (Tabla 8).

Fan, et al (2020) (106) realizó un metaanálisis en red bayesiano con el fin de comparar la eficacia y la seguridad de los AINES en el tratamiento de sujetos con EA. La población incluida fueron adultos con diagnóstico de EA según los criterios modificados de nueva york, los desenlaces primarios fueron la media del cambio en el puntaje total del dolor, el BASFI medidos ambos a partir de escalas VAS, los

desenlaces secundarios medidos fueron la proporción de pacientes que alcanzaron el criterio de mejoría en la evaluación de la espondilitis anquilosante (ASAS20), los desenlaces de seguridad medidos incluyeron los eventos adversos totales, eventos adversos gastrointestinales, retiros por eventos adversos, y eventos adversos serios. Se incluyeron 9 ECAS que incluyeron 3647 pacientes y compararon los siguientes medicamentos etoricoxib, celecoxib, meloxicam, diclofenaco, naproxeno, la duración del tratamiento vario entre 6 y 12 semanas, el riesgo de sesgo fue moderado para todos los ECAS, en su mayoría por falta de cegamiento en la evaluación del desenlace.

### **Gota aguda**

La revisión sistemática y metaanálisis realizado por Zhang S, et al (2016) (113) tuvo como objetivo estudiar la eficacia y seguridad de Etoricoxib en el tratamiento de la gota aguda, en comparación con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El alivio al dolor fue informado como el resultado primario. Todos los eventos adversos se registraron para la evaluación de la seguridad. Seis ensayos con 851 pacientes fueron incluidos. Según los resultados obtenidos se concluye que Etoricoxib 120 mg administrado por vía oral una vez al día tiene la misma eficacia en la gota aguda que la indometacina 75 mg dos veces al día y el diclofenaco 75 mg una vez al día. En comparación con estas dos moléculas Etoricoxib tuvo una menor incidencia de eventos adversos. Como metaanálisis de estudios aleatorizados, tuvo varias limitaciones. Primero, está limitado principalmente debido a la pequeña cantidad de estudios originales y segundo, los estudios incluidos tienen tamaños de muestra pequeños.

El metaanálisis de Li, et al (2020) (111) evaluó la eficacia comparativa de AINES tradicionales y de los inhibidores COX-2 en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ataque agudo de gota (definido por los criterios diagnósticos de la asociación americana de reumatología), los desenlaces primarios fueron, la medición del dolor medida a partir de la escala visual análoga del dolor VAS, y a partir de una escala Likert de 5 puntos, la proporción de pacientes que alcanzaron mejoría clínica. El tiempo de seguimiento fue de 2-8 días, en esta revisión, se incluyeron 24 ECAS (6 brazos de tratamiento) que evaluaron 5 medicamentos; Etoricoxib 120 mg cuatro veces al día, indometacina 50 mg tres veces al día, Diclofenaco 75 mg cuatro veces al día, meloxicam 15 mg cuatro veces al día, Celecoxib 200 mg tres veces al día, en este metaanálisis se incluyeron 2513 participantes, la calidad de la evidencia fue evaluada como muy baja para la mayoría de los estudios la mayor parte de los estudios tuvieron riesgo no claro en el cegamiento de los participantes, en la evaluación del desenlace y reporte selectivo. La calidad de la evidencia fue calificada como moderada para la mayoría de las comparaciones.

En el metaanálisis de Lin, et al (2019) (115) se comparó la eficacia y la seguridad del Etoricoxib versus la Indometacina para el tratamiento de pacientes mayores de

18 años con diagnóstico de gota aguda, el periodo de seguimiento fue entre 1-8 días, los desenlaces medidos fueron evaluación del dolor medida a partir de una escala VAS, los desenlaces de seguridad fueron eventos adversos generales, y categorizados por sistemas, se incluyeron 4 Ensayos clínicos en la síntesis; a su vez, se aleatorizaron 609 sujetos. En general, la calidad de los estudios fue aceptable excepto para el ítem del sesgo de reporte.

### Artritis Reumatoide (AR)

En el metaanálisis de Atzeni, et al (2021) (104) se comparó la eficacia clínica del Ketoprofeno 150-300 mg/día y del ibuprofeno 1200-1800 mg/día en el tratamiento del dolor en pacientes adultos con diagnóstico de AR (definida por los criterios de la asociación americana contra el reumatismo ACR), la duración del tratamiento oscilo entre los 10 días y los 3 meses, los desenlaces medidos fueron, dolor por medio de una escala VAS, adicionalmente, se midieron desenlaces de seguridad tales como, la tolerabilidad definida como el número o porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos, y el número o el porcentaje de pacientes que se retiraron. Se incluyeron en total cuatro ECAS, los cuales, incluyeron en total 456 pacientes (229 tratados con ketoprofeno y 227 tratados con ibuprofeno) el promedio de edad de los sujetos incluidos fue de 55 años, de los cuales, el 62% correspondió a mujeres, el tiempo de duración de la enfermedad fue entre 1-5 años, o mayor a 5 años en la mayoría de los casos, el riesgo de sesgo fue bajo para tres de los ECAS incluidos, uno de ellos presento riesgo de sesgo de selección incierto.

Grossi Paglia, et al (2021) (108) realizó un metaanálisis en red para evaluar la eficacia y la seguridad de los AINES en el tratamiento de sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de AR. Los desenlaces medidos fueron el dolor, medido a partir de la escala VAS, la función física medida por medio del HAQ o del HAQ modificado, y la calidad de vida medida por medio del SF-36, los desenlaces de seguridad medidos fueron eventos adversos, eventos adversos serios (EAS), y retiros del estudio. Se incluyeron 21 ECAS los cuales compararon 10 AINES (aceclofenaco, celecoxib, diclofenaco, etoricoxib, indometacina, ketoprofeno, meloxicam, naproxeno, piroxicam) el tiempo de seguimiento oscilo entre 14 y 182 días, la media de la edad de los pacientes vario entre 46.9 y 58.7 años, se incluyeron 4016 pacientes en el desenlace del dolor, y 2447 en la evaluación de la mejoría en la función física, el riesgo de sesgo fue bajo para la mayoría de los ECAs incluidos, algunos presentaron alto riesgo de sesgo de selección y por datos incompletos respecto a los desenlaces.

La revisión sistemática de Vohra, et al (2016) (114) incluyó nueve estudios prospectivos que compararon la seguridad, eficacia y tolerabilidad del diclofenaco 150 mg al día en dos o tres dosis y el aceclofenaco 100 mg dos veces al día sobre artritis reumatoide. Los nueve estudios incluidos en esta revisión indican que el aceclofenaco es tan eficaz como diclofenaco o incluso más eficaz que este último. Estos estudios realizados también mostraron que el aceclofenaco era más

tolerable en comparación con el diclofenaco con una menor incidencia de EA gastrointestinales, incluidos dolor abdominal y dispepsia.

### **Enfermedad de Crohn**

La revisión sistemática realizada por Akobeng, et al (2016) (102) para evaluar la eficacia y la seguridad de los agentes 5 - ASA orales para el mantenimiento de la remisión inducida médicamente en la enfermedad de Crohn, incluyó ensayos controlados aleatorios que compararon agentes 5 - ASA orales con placebo o sulfasalazina. Los ensayos debían tener una duración de tratamiento de al menos seis meses. La medida de resultado primaria fue la aparición de recaídas según la definición de los estudios primarios. Los resultados secundarios incluyeron tiempo hasta la recaída, eventos adversos, retiro debido a eventos adversos y eventos adversos graves. Se incluyeron doce estudios (2146 participantes) que compararon 5 - ASA (en dosis diarias entre 1.6 g a 4 g) con placebo. No se identificaron estudios que compararan sulfasalazina con placebo. Se consideró que siete estudios tenían bajo riesgo de sesgo. Se consideró que los otros estudios tenían un riesgo de sesgo poco claro para varios elementos debido a la falta de detalles para permitir un juicio. Los autores concluyeron que no hay pruebas de que el 5 - ASA oral sea superior al placebo para ayudar a los pacientes con enfermedad de Crohn a permanecer en la remisión que se logró con el tratamiento médico. No parece haber un mayor riesgo de efectos secundarios en las personas que toman 5 - ASA oral en comparación con el placebo.

### **Desenlaces de seguridad**

La revisión sistemática realizada por Aminoshariae, et al (2016) (103) examinó la evidencia científica disponible sobre los efectos adversos del uso a corto plazo (definido como 10 días o menos) de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorios y los estudios clínicos de cohortes y casos controlados. La evidencia sugiere que, en pacientes que toman AINE de rutina para 10 días o menos para aliviar el dolor, la mayoría de los pacientes no tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales, renales o respiratorios en comparación con los pacientes que no estuvieron expuestos a estos medicamentos. Las excepciones serían los pacientes con enfermedad respiratoria agravada por AINE (ERNE), los pacientes con infarto de miocardio previo que estén recibiendo terapia antitrombótica, los pacientes con asma y los pacientes con antecedentes de enfermedad renal.

La revisión sistemática con metaanálisis realizado por Yuan, et al (2016) (112) de ensayos controlados aleatorios con el objetivo de evaluar la efectividad comparativa de las estrategias clínicas para prevenir la toxicidad gastrointestinal inducida por AINE, concluyó que la combinación de inhibidores selectivos de COX-2 más IBP proporciona la mejor protección gastrointestinal, seguida de inhibidores selectivos de COX-2 y, en tercer lugar, de AINE no selectivos más inhibidores de la bomba de



protones (IBP). La duración media del estudio fue de 12 semanas (rango: 4 a 156 semanas).

El metaanálisis de Gunter BR, et al (2017) (109) evaluó eventos adversos cardiovasculares inducidos por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, comparando celecoxib, naproxeno, diclofenaco vs placebo, las medidas de desenlace utilizadas fueron para eventos adversos serios (IM) y para eventos adversos serios (CV compuesto), se incluyeron 26 ECAS.

El metaanálisis de Bally, et al (2017) (105) evalúa el riesgo de infarto agudo de miocardio con la utilización de AINES, tomando cualquier dosis de AINES (Ibuprofeno, Naproxeno Diclofenaco, Celecoxib), durante una semana, un mes o más de un mes, la medida de desenlace eventos adversos serios (IAM), se incluyeron 4 estudios (Revisiones sistemáticas de estudios no aleatorios, un estudio de casos y controles, dos estudios de casos y controles anidados).

#### 4.2.3.2 Evaluación de la efectividad

**Pregunta 1.** ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de primera línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio?

##### **Espondiloartritis axial**

El MA de ensayos clínicos en red bayesiana publicado por Wang, et al (2016) (24) realizó el análisis de los ensayos que utilizaron Celecoxib 400 mg al día, Diclofenaco 150 mg al día, Etoricoxib 90 mg al día, Indometacina 100 mg al día, Ketoprofeno 200 mg al día, Meloxicam 15 mg al día y Naproxeno 1000 mg al día. Todos los AINE fueron numéricamente más eficaces que el placebo para reducir la gravedad del dolor, con diferencia de medias estandarizadas que oscilan entre -0,65 y -2,2, un valor negativo significa una mayor reducción del dolor en comparación con el placebo (Ver Anexo 8 Perfiles de evidencia según metodología GRADE), incluidos etoricoxib, oxaprozina, naproxeno, indometacina, piroxicam, meloxicam, diclofenaco, celecoxib y ketoprofeno. En las comparaciones pareadas, Etoricoxib fue significativamente más eficaz que Ketoprofeno -1,27 (IC 95% -2,46, -0,12) (

Tabla 11) en la reducción del dolor, pero ninguna otra comparación entre fármacos fue significativa.

La RSL realizada por Kroon, et al (2015) (110) concluyó que tanto los AINE tradicionales como COX-2 son efectivos para el tratamiento de la espondiloartritis axial. En la comparación AINE COX - 2 versus AINE tradicionales, se incluyeron 4 estudios con 995 participantes no se encontraron diferencias en ninguna de las medidas de eficacia entre los coxib (celecoxib, etoricoxib) y los AINE tradicionales, excepto para el Índice de Metrología de Bath para la Espondilitis Anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) con una diferencia de medias de 0,10 IC 95% -0,42 – 0,62 (un ensayo con N= 302 participantes) y alivio del dolor  $\geq 50\%$  RR 1,34 IC 95% 0,93 – 1,92 (1 ensayo N=170 participantes) (



Tabla 11). No se pudo determinar una diferencia consistente en la eficacia en ninguna de las variables de eficacia que se evaluaron (dolor en la escala Likert; dolor en la EVA; evaluación global del paciente de la actividad de la enfermedad; y alivio del dolor  $\geq 50\%$ ) en la comparación AINE versus AINE (24 ensayos con 2076 participantes).

En la comparación naproxeno versus otros AINE se incluyeron tres estudios con 646 participantes, el naproxeno tuvo un desempeño significativamente peor que otro AINE en los resultados dolor en la EVA (dos ensayos, N = 232; DM 6,80; IC del 95%: 3,72 a 9,88 en una escala de 0 a 100), la DM mayor que cero indica un efecto beneficioso a favor de los AINE; evaluación global de la actividad de la enfermedad (un ensayo, N = 197; DM 7,63; IC del 95%: 0,61 a 14,65 en una escala de 0 a 100), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) (un ensayo, N = 197; DM 4,55 IC del 95%: -0,94 a 10,04) y Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (un ensayo, N = 197; DM 2,98 IC 95% -2,42 a 8,38) (

Tabla 11). No hubo diferencias entre el naproxeno y otro AINE en las otras variables de eficacia como la proporción de respondedores según criterio ASAS 20 y proporción de pacientes que lograron una remisión parcial de ASAS (110).

En el metaanálisis de Fan, et al (2020) (106) los AINE (etoricoxib, celecoxib, meloxicam, diclofenaco, naproxeno y ácido beta-D-manurónico (M2000)) se compararon con el placebo y entre ellos mediante el metanálisis de la red bayesiana, calculando las diferencias de medias (DM) para los datos continuos y los odds ratios para los datos dicotómicos. El análisis reveló que todos los AINE fueron significativamente más efectivos para reducir la gravedad del dolor que el placebo (DM entre -17,49 y -25,99). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los AINE en la disminución del BASFI (

Tabla 11).

### **Dolor musculoesquelético**

La revisión sistemática de Vohra, et al (2016) (114) incluyó un estudio publicado en "European Journal of Rheumatology and Inflammation" por Diaz et al. que comparó la eficacia y la tolerabilidad del aceclofenaco frente al diclofenaco en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. Fue un estudio prospectivo de 6 meses que incluyó a 355 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, un grupo que incluyó a 170 pacientes que recibieron aceclofenaco 100 mg dos veces al día, mientras que el otro grupo que consistió en 165 pacientes que recibieron diclofenaco 50 mg tres veces al día, la evaluación se realizó utilizando la escala EVA para la medición del dolor. Todos los parámetros se evaluaron al inicio del estudio, después de 15 días y mensualmente durante todo el estudio, el resultado de este estudio mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre los dos grupos. Pasero y col. realizó un estudio multicéntrico en 343 pacientes con artritis reumatoide que fueron asignados aleatoriamente al grupo de aceclofenaco (170 pacientes), que recibió una dosis de 100 mg dos veces al día y placebo una vez al día y al grupo de diclofenaco (173 pacientes), que recibió una dosis de 50 mg tres veces al día durante un período de 6 meses, la mejoría en todas las evaluaciones de dolor se realizó mediante la escala de EVA, no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Schattenkirchner y col. realizaron un estudio comparativo similar sobre el dolor lumbar que incluyó a 227 pacientes aleatorizados para recibir aceclofenaco 100 mg dos veces al día o diclofenaco 75 mg dos veces al día durante un máximo de 10 días. El resultado se evaluó mediante la EVA, demostrando que el aceclofenaco es tan eficaz como el diclofenaco para controlar el dolor.

### **Gota aguda**

Debido a la alta heterogeneidad en los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Zhang, et al (2016) (113) para la evaluación del dolor los datos incluidos no fueron analizados juntos. Tres estudios midieron la intensidad del dolor con una escala de 0 a 4 puntos durante 5 días, y dos estudios alivio del dolor mediante una escala analógica visual durante 7 días, con diferencia de medias global combinada de -0,10 (IC del 95%: -0,25 a 0,06,  $p = 0,22$ ) y -0,46 (IC del 95%: -0,51 a -0,41,  $p < 0.00001$ ) al comparar Etoricoxib y los AINE como la indometacina y el diclofenaco respectivamente (

Tabla 11).

Li, et al (2020) (111) comparó la eficacia del Etoricoxib 120 mg cuatro veces al día, indometacina 50 mg tres veces al día, Diclofenaco 75 mg cuatro veces al día, meloxicam 15 mg cuatro veces al día, Celecoxib 200 mg tres veces al día para el tratamiento del ataque agudo de gota, encontrando que, la eficacia para el control del dolor medido a partir de la escala Likert de 5 puntos de los inhibidores COX-2 fue comparable a la de los AINES tradicionales (DME: -0.15, IC 95% -0.31 a 0.01), con una heterogeneidad leve ( $\chi^2=3.71$ , DF=3,  $p=0.29$ ,  $I^2=19.0\%$ ); a su vez, un estudio documento una mejor eficacia del etoricoxib 120mg cuatro veces al día versus diclofenaco 50 mg tres veces al día (DME: -0.53, IC 95% -0.98 a -0.09) (tabla 8); respecto al dolor medido a partir de la escala VAS en general los inhibidores COX-2 presentaron una mejor eficacia comparada con los AINES tradicionales (DME: -1.95, IC 95% -3.46 a -0.44) (tabla 8), sin embargo, con una heterogeneidad significativa ( $\chi^2=294.30$ , DF=5,  $p<0.001$ ,  $I^2=98.0\%$ ), una mayor proporción de pacientes que recibieron etoricoxib 120 mg cuatro veces al día presento una mejoría clínica comparado con los que recibieron diclofenaco 75 mg dos veces al día (OR: 6.71, IC 95% 2.88 a 15.64) (

Tabla 11).

En el metaanálisis de Lin, et al (2019) (115) se comparó la eficacia y la seguridad del Etoricoxib versus la Indometacina para el tratamiento de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de gota aguda, no se encontraron diferencias significativas en el cambio de la puntuación del dolor en un rango de 2 a 8 días entre el etoricoxib y la indometacina (DME:  $-0.05$  IC 95%  $-0.20$  a  $0.10$ ;  $P > 0.05$ ), así mismo, el análisis de tres ECA con 505 pacientes se determinó que no existieron diferencias significativas en la evaluación global del paciente entre los dos fármacos (DME=  $-0.09$ ; IC del 95%,  $-0.25$  a  $0.06$ ;  $P > 0.05$ ) (

Tabla 11).

### Artritis Reumatoide

En el metaanálisis de Atzeni, et al (2021) (104) se comparó la eficacia clínica del Ketoprofeno 150-300 mg/día y del ibuprofeno 1200-1800 mg/día en el tratamiento del dolor en pacientes adultos con diagnóstico de AR, se documentó una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia a favor del ketoprofeno (DME: 0.33, IC 95% 0.14–0.52;  $p = 0.0005$ ) (

Tabla 11).

En el metaanálisis en red Grossi, et al (2021) (108) se incluyeron 13 ECAS para la evaluación del desenlace del dolor documentando que el naproxeno 1000 mg presentó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del dolor medida a partir de la escala EVA comparado con placebo (DME: -10.28, IC 95% -20.39,-0.17), para este desenlace no se encontraron diferencias significativas al comparar entre los diferentes AINES (Aceclofenaco, Diclofenaco, Meloxicam y Celecoxib) incluidos en el metaanálisis (

Tabla 11).

La revisión sistemática de Vohra, et al (2016) (114) incluyó el estudio multicéntrico de Pasero y col., realizado en 343 pacientes con artritis reumatoide que fueron asignados aleatoriamente al grupo de aceclofenaco (170 pacientes), que recibió una dosis de 100 mg dos veces al día y placebo una vez al día y al grupo de diclofenaco (173 pacientes), que recibió una dosis de 50 mg tres veces al día durante un período de 6 meses, la mejoría en todas las evaluaciones de dolor se realizó mediante la escala de EVA. La eficacia se evaluó en 131 pacientes con aceclofenaco y 130 con diclofenaco a los 15 días, 1, 2, 4 y 6 meses. Aunque ambos grupos de tratamiento mostraron una mejora significativa en todas las evaluaciones de dolor e inflamación (evaluados por una escala analógica visual y el índice de Ritchie), no hubo diferencias significativas entre los grupos.

### Enfermedad de Crohn

La RSL de Akobeng, et al (2016) (102) indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaída en los pacientes que fueron seguidos durante 12 meses. El 53% (526/998) de los pacientes con 5 - ASA (dosis de 1,6 g a 4 g / día) recayeron a los 12 meses en comparación con el 54% (544/1016) de los pacientes con placebo (RR 0,98; IC del 95%: 0,91 a 1,07; 11 estudios; 2014 pacientes; evidencia de calidad moderada). Los análisis de sensibilidad basados en un análisis de casos disponible y un modelo de efectos aleatorios no tuvieron impacto en los resultados. Un estudio no encontró diferencias en las tasas de recaída a los 24 meses. El 54% (31/57) de los pacientes con 5 - AAS (dosis de 2 g/día) recayeron a los 24 meses en comparación con el 58% (36/62) de los pacientes con placebo (RR 0,99; IC del 95%: 0,80 a 1,23; 161 pacientes; evidencia de baja calidad) (



Tabla 11).

**Tabla 11 Medidas resultado de efectividad**

| COMPARACIÓN                                                                                                                                                              | DESENLACE                                                   | ESTIMACIÓN DIRECTA                   | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------|
| Etoricoxib 90 mg al día vs Ketoprofeno 200 mg al día                                                                                                                     | Control o reducción del dolor, escala EVA                   | DME -1,27 (IC 95% -2,46, -0,12)      | Alta                    | Wang R, 2016 |
| COX-2 versus AINES tradicionales<br>(1) Celecoxib 200 mg vs Ketoprofeno 200 mg<br>(2) Celecoxib 400 mg vs Diclofenaco 75 mg<br>(3) Etoricoxib 90 mg vs Naproxeno 1000 mg | Control o reducción del dolor, escala EVA                   | DM -2,62 (IC del 95%: -10,99 a 5,75) | Baja                    | Kroon, 2015  |
| COX-2 versus AINES tradicionales<br>(1) Celecoxib 400 mg vs Diclofenaco 75 mg<br>(2) Etoricoxib 90 mg vs Naproxeno 1000 mg                                               | Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) | DM -0.75 (IC 95%-7.95, 6.45)         | Baja                    | Kroon, 2015  |
| COX-2 versus AINES tradicionales<br>(1) Celecoxib 200 mg vs Ketoprofeno 200 mg<br>(2) Celecoxib 400 mg vs Diclofenaco 75 mg<br>(3) Etoricoxib 90 mg vs Naproxeno 1000 mg | Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)        | DM -2.12 (IC 95% -6.53, 2.29)        | Baja                    | Kroon, 2015  |
| COX-2 versus AINES tradicionales<br>Celecoxib 400 mg vs Diclofenaco 75 mg                                                                                                | BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index          | DM 0,10 (IC 95% -0,42 – 0,62)        | Moderada                | Kroon, 2015  |
| COX-2 versus AINES tradicionales<br>Celecoxib 200 mg vs Ketoprofeno 200 mg                                                                                               | Alivio del dolor ≥ 50%                                      | RR 1,34 (IC 95% 0,93 – 1,92)         | Moderada                | Kroon, 2015  |
| AINE frente a AINE<br>Piroxicam 20 mg vs Meloxicam 15 mg                                                                                                                 | Alivio del dolor ≥ 50%                                      | RR 0,92 (IC 95% 0,71 – 1,19)         | Moderada                | Kroon, 2015  |
| Naproxeno versus otros AINE:<br>(1) Naproxeno 1000 mg vs Piroxicam 20 mg<br>(2) Naproxeno 1000 mg vs Etoricoxib 90 mg                                                    | Control o reducción del dolor, escala EVA                   | DM 6,80 (IC 95% 3,72 – 9,88)         | Alta                    | Kroon, 2015  |
| Naproxeno versus otros AINE: Naproxeno 1000 mg vs Etoricoxib 90 mg                                                                                                       | Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) | DM 4,55 (IC 95% -0,94 -10,04)        | Moderada                | Kroon, 2015  |

| COMPARACIÓN                                                        | DESENLACE                                                     | ESTIMACIÓN DIRECTA                | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO       |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---------------|
| Naproxeno versus otros AINE: Naproxeno 1000 mg vs Etoricoxib 90 mg | Evaluación global de la actividad de la enfermedad            | DM 7,63 (IC 95% 0,61 – 14,64)     | Moderada                | Kroon, 2015   |
| Naproxeno versus otros AINE: Naproxeno 1000 mg vs Etoricoxib 90 mg | Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)          | DM 2,98 (IC 95% -2,42 – 8,38)     | Baja                    | Kroon, 2015   |
| Etoricoxib 120 mg al día vs Indometacina 50 mg 3 veces al día      | Alivio del dolor                                              | DMP -0,10 (IC 95%: -0,25 a 0,06)  | Alta                    | Zhang S, 2016 |
| Etoricoxib 120 mg al día vs Diclofenaco 75 mg al día               | Alivio del dolor                                              | DMP -0,46 (IC 95%: -0,51 a -0,41) | Alta                    | Zhang S, 2016 |
| Celecoxib vs Etoricoxib                                            | Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) | DME: 5,81 (IC 95% -0,94 a 12,35)  | Moderada                | Fan, 2020     |
| Diclofenaco vs Etoricoxib                                          | Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) | DME: 5,29 (IC 95% -2,21 a 12,30)  | Moderada                | Fan, 2020     |
| Naproxeno vs Etoricoxib                                            | Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) | DME: 2,48 (IC 95% -2,97 a 8,01)   | Moderada                | Fan, 2020     |
| M2000 vs Etoricoxib                                                | Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) | DME: 5,95 (IC 95% -3,55 a 15,46)  | Moderada                | Fan, 2020     |
| Diclofenaco vs Celecoxib                                           | Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) | DME: -0,47 (IC 95% -3,65 a 2,31)  | Moderada                | Fan, 2020     |
| Naproxeno vs Celecoxib                                             | Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) | DME: -3,33 (IC -8,22 a 1,70)      | Moderada                | Fan, 2020     |
| M2000 vs Celecoxib                                                 | Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) | DME: 0,23 (IC 95% -8,73 a 9,15)   | Moderada                | Fan, 2020     |
| Naproxeno vs Diclofenaco                                           | Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) | DME: -2,84 (IC 95% -8,26 a 3,12)  | Moderada                | Fan, 2020     |

| COMPARACIÓN                             | DESENLAJE                                                     | ESTIMACIÓN DIRECTA                    | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO      |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--------------|
| M2000 vs Diclofenaco                    | Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) | DME: 0,77 (IC 95% -8,40 a 10,29)      | Moderada                | Fan, 2020    |
| M2000 vs Naproxeno                      | Índice funcional de espondilitis anquilosante de Bath (BASFI) | DME: 3,61 (IC 95% -4,75 a 11,77)      | Moderada                | Fan, 2020    |
| Etoricoxib vs Placebo                   | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME: -25,99 (IC 95% -32,99 a -19,74)  | Moderada                | Fan, 2020    |
| Naproxeno vs Placebo                    | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME: -23,61 (IC 95% -28,67; -18,14)   | Moderada                | Fan, 2020    |
| Celecoxib vs Placebo                    | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME: -17,49 (IC 95% -23,42 a -11,09)  | Moderada                | Fan, 2020    |
| Meloxicam vs Placebo                    | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME: -17,96 (IC 95% -26,35 a -9,58)   | Moderada                | Fan, 2020    |
| Diclofenaco vs Placebo                  | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME: -19,15 (IC 95% 25,65 a -         | Moderada                | Fan, 2020    |
| M2000 vs Placebo                        | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME: -18,84 (IC 95% -27,60 a -9,81)   | Moderada                | Fan, 2020    |
| Inhibidores Cox-2 AINES tradicionales   | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME -1.95, (IC 95% -3.46, -0.44)      | Baja                    | Li, 2020     |
| Etoricoxib Diclofenaco                  | Mejoría clínica                                               | OR: 6.71, 95% IC 2.88, 15.64          | Moderada                | Li, 2020     |
| Etoricoxib Diclofenaco                  | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME -0.53 (IC 95% -0.98, -0.09)       | Baja                    | Li, 2020     |
| Etoricoxib COX-2 (Celecoxib, meloxicam) | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME -2.82, (IC 95% -4.01, -1.62)      | Baja                    | Li, 2020     |
| Etoricoxib Indometacina vs              | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME: -0.05 (IC 95% -0.20 a 0.10)      | Muy baja                | Lin, 2018    |
| Etoricoxib Indometacina vs              | Evaluación global del paciente                                | DME: -0,09 (IC del 95%, -0,25 a 0,06) | Muy baja                | Lin, 2018    |
| Ketoprofeno Ibuprofeno                  | Dolor medido a partir de escala visual análoga                | DME 0.33, (IC 95% 0.14 a 0.52)        | Baja                    | Atzeni, 2021 |

| COMPARACIÓN                              | DESENLAJE                                      | ESTIMACIÓN DIRECTA                   | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO      |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------|
| Naproxeno vs Placebo                     | Dolor medido a partir de escala visual análoga | DME: -10.28, (IC 95% -20.39 a -0.17) | Muy Baja                | Grossi, 2021 |
| Acetlofenaco vs Placebo                  | Dolor medido a partir de escala visual análoga | DME: -13.9 (IC 95% -35.1 a 7.2)      | Muy Baja                | Grossi, 2021 |
| Diclofenaco vs Placebo                   | Dolor medido a partir de escala visual análoga | DME: -10.8 (IC 95% -24.6 a 3.0)      | Baja                    | Grossi, 2021 |
| Meloxicam 15 mg vs Placebo               | Dolor medido a partir de escala visual análoga | DME: -10,6 (IC 95% -24,5 a 3,3)      | Baja                    | Grossi, 2021 |
| Meloxicam 22,5 mg vs Placebo             | Dolor medido a partir de escala visual análoga | DME: -9,8 (IC 95% -23,72 a 4,12)     | Baja                    | Grossi, 2021 |
| Celecoxib vs Placebo                     | Dolor medido a partir de escala visual análoga | DME: -8.7 (IC 95% -28.7; 11.1)       | Muy Baja                | Grossi, 2021 |
| Meloxicam 7,5 mg vs Placebo              | Dolor medido a partir de escala visual análoga | DME: -9.9 (IC 95% -63.0; 43.2)       | Baja                    | Grossi, 2021 |
| Acetlofenaco 100mg vs Diclofenaco 150 mg | Dolor medido a partir de escala visual análoga | DM: 1,1 (IC 95% 3,64 a 5,84)         | Moderada                | Vohra, 2016  |
| Ácido 5-aminosalicílico oral vs Placebo  | Recaída en un seguimiento de 12 meses          | RR: 0,98 (IC 95% 0,91 a 1,07)        | Moderada                | Akobeng,2016 |
| Ácido 5-aminosalicílico oral vs Placebo  | Recaída en un seguimiento de 24 meses          | RR: 0,99 (IC 95% 0,8 a 1,23)         | Baja                    | Akobeng,2016 |

Fuente: elaboración propia.

#### 4.2.3.3 Evaluación de la seguridad

La revisión sistemática de Aminoshariae, et al (103) que se centra en la evidencia con respecto a los efectos adversos cardiovasculares, renales, gastrointestinales y respiratorios en pacientes que toman AINE de rutina durante 10 días o menos, indicó:

Riesgo gastrointestinal con el uso a corto plazo de AINE. El uso a corto plazo de AINE se ha asociado con complicaciones gastrointestinales, siendo el dolor abdominal el síntoma más frecuente. El uso concomitante de AINE con terapia antitrombótica en particular se asoció con úlceras y hemorragias (103).

Riesgo cardiovascular con el uso a corto plazo de AINE. Una búsqueda exhaustiva de la literatura no pudo indicar que el uso a corto plazo de AINE para 10 días o menos se asoció con infarto de miocardio o cualquier otro importante evento

cardiovascular. La excepción sería para pacientes con enfermedad cardíaca como infarto de miocardio previo o fibrilación auricular que recibieron terapia antitrombótica para 14 días o menos (103).

Riesgo renal con el uso a corto plazo de AINE. Los AINE y los coxib se han asociado con eventos renales adversos porque son nefrotóxicos. Se informaron cambios significativos en la función renal a 2 semanas de uso de ASA 100 miligramos por día en pacientes de edad avanzada (103)

Riesgo respiratorio con el uso a corto plazo de AINE. Los inhibidores específicos de acetaminofén y COX-2, como Celecoxib, representan solo un riesgo mínimo para los pacientes con asma estable de leve a moderada. Los AINES tradicionales como el ASA deben evitarse en pacientes con enfermedad respiratoria agravada por AINE (ERNE) (103).

La revisión sistemática con metaanálisis realizado por Yuan, et al (2016) (112) incluyeron 49 estudios (64.421 participantes) para los análisis de las complicaciones ulcerosas, comparando inhibidores selectivos de la COX-2 frente a los AINE no selectivos y los inhibidores selectivos de la COX-2 + IBP frente a los inhibidores selectivos de la COX-2, demostró que los inhibidores selectivos de la COX-2 se asociaron con un riesgo significativamente menor de eventos clínicos gastrointestinales en comparación con los AINE no selectivos (RR 1,45 IC 95% 0,75-2,82) y los inhibidores selectivos de la COX-2 + IBP en comparación con los inhibidores selectivos de COX-2 (RR 0,06 IC 95% 0,01 – 0,48) (Tabla 12).

El MA de Wang R, et al (2016) (24) examinó el número de pacientes con cualquier evento adverso (EA totales), eventos adversos gastrointestinales (EA GI) definidos como cualquier molestia gastrointestinal, incluida náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico o abdominal, pero excluyendo la hematemesis y la hematoquecia. El análisis de eventos adversos total incluyó 25 ensayos de 19 AINE, y el análisis de eventos adversos gastrointestinales incluyó 21 ensayos de 16 AINE. Todos los AINE, tenían riesgos relativos similares de efectos adversos totales, en comparación con el placebo (HR de -0,69 a 1,26) o entre sí. Ningún AINE, demostró una diferencia significativa en el riesgo de EA GI en comparación con el placebo (HR de -0,41 a 2,39) o con otros AINE a corto plazo (Anexo 8 Perfiles de evidencia según metodología GRADE). Se informaron 6 casos de hemorragia gastrointestinal en 26 ensayos (Diclofenaco 1, Indometacina 1, Ketoprofeno 1, Naproxeno 2, Fenilbutazona 1).

En la RSL realizada por Kroon, et al (2015) (110) no se detectaron diferencias entre la COX - 2 y los AINE tradicionales para ninguno de los resultados de seguridad evaluados: retiros debido a eventos adversos; cualquier evento adverso; eventos adversos graves; y eventos adversos por sistema de órganos (cardiovascular, gastrointestinal, hepático, respiratorio, hematológico, neurológico o dermatológico). Cuatro estudios con 995 participantes no informaron diferencias en el número de

eventos adversos en uno de los AINE evaluados versus otro (RR 1,01 IC 95% 0,83 a 1,21) (Tabla 12).

Once estudios con 1135 participantes mostraron que la indometacina produjo significativamente más (cualquier) eventos adversos que otros AINE (RR 1,25; IC del 95%: 1,06 a 1,48), un RR superior a 1,0 indica un efecto beneficioso de los AINE. En dos ensayos con 86 participantes no se detectaron diferencias en los eventos adversos graves entre los diferentes AINE. Al evaluar el evento adverso por sistema de órganos, nueve ensayos con 963 participantes mostraron que la indometacina se asoció con más eventos adversos neurológicos (como dolor de cabeza y mareos) que otro AINE (RR 2,34; IC del 95%: 1,32 a 4,14) (110) (Tabla 12).

Dos estudios con 302 participantes indicaron que el diclofenaco produjo más eventos adversos neurológicos (como dolor de cabeza y mareos) en comparación con otro AINE (indometacina y oxaprozina) (RR 2,94; IC del 95%: 1,49 a 5,88). Los eventos adversos en los otros sistemas de órganos que se evaluaron (cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticos, respiratorios, hematológicos, renales y dermatológicos) no fueron más prevalentes en un AINE que en los otros (110).

El número de retiros debido a eventos adversos, así como el número de eventos adversos no difirieron entre el naproxeno y otros AINE evaluados. Sin embargo, el único ensayo en el que posible estimar el número de eventos adversos graves mostro que el naproxeno resultó en una cantidad mayor ( $n=3/N=157$  RR 3,08 (IC 95% 0,32 a 29,26), así mismo, los tres ensayos incluidos mostraron que el naproxeno resultó en una cantidad significativamente menor de eventos adversos neurológicos en comparación con otros AINE (RR 0,24; IC del 95%: 0,10 a 0,60) (Tabla 12). No se encontró tal diferencia en los eventos adversos en los otros sistemas de órganos que se evaluaron (gastrointestinal, hepático, respiratorio y dermatológico) (110)

En el metaanálisis de Fan, et al (2020) (106) se incluyeron 8 ECAS para la evaluación de los eventos adversos, el meloxicam no fue incluido por la falta de información, el metaanálisis en red no documento diferencias significativas al comparar los AINES versus placebo respecto al riesgo de eventos adversos totales, respecto al riesgo de eventos adversos gastrointestinales el diclofenaco y el naproxeno presentaron mayor riesgo comparado con placebo (OR: 2.87, IC 95% 1.06-7.67) y (OR: 2.38, IC 95%: 1.08-4.93), no se documentaron diferencias significativas en términos de eventos adversos gastrointestinales entre los diferentes AINES (Tabla 12), respecto a los retiros por eventos adversos, y a los eventos adversos serios no se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre los AINES y el placebo.



Uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática realizada por Vohra, et al (2016) (114) en la evaluación de la tolerabilidad, los retiros del tratamiento debido a eventos adversos (principalmente gastrointestinales) fueron 14 en los pacientes del grupo de aceclofenaco y 27 en los pacientes del grupo de diclofenaco. Esto indicó que, el aceclofenaco se tolera mejor (Tabla 12).

El estudio de Patnaik et al., et al mostró que los eventos adversos gastrointestinales (dispepsia, dolor abdominal, vómitos, etc.) fueron del 20% con diclofenaco, mientras que fue del 8% con aceclofenaco. Un estudio multicéntrico en 343 pacientes con artritis reumatoide obtuvo que el efecto adverso gastrointestinal con aceclofenaco fue del 13% en comparación con el diclofenaco, que tuvo un efecto adverso del 17% (114).

Atzeni, et al (2021) (104) no documentó diferencias significativas respecto a la tolerabilidad definida como el número o el porcentaje de pacientes que experimentaron eventos adversos (RR: 1.05, IC 95% 0.83- 1,33) y el número o el porcentaje de pacientes que se retiraron, evaluado al analizar la diferencia de riesgos (DR: 0,02, IC 95% -0.03-0.07) con 7 frente a 4 eventos en 142 frente a 139 pacientes. La heterogeneidad no fue significativa  $\chi^2 = 0.52$  (df = 2; p = 0.77) and  $I^2 = 0\%$  (Tabla 12).

En el metaanálisis de Grossi, et al (2021) (108) para la evaluación de los desenlaces de seguridad se incluyeron 21 ECAS, los cuales, compararon 12 AINES diferentes para un total de 10.072 sujetos (56 brazos de tratamiento); a pesar de que se reportaron eventos adversos para la mayoría de los medicamentos (Anexo 8 Perfiles de evidencia según metodología GRADE), solo el etoricoxib 90 mg se asoció con mayores eventos adversos comparado con placebo (RR: 4.43, IC 95%: 1.22; 16.08) (Tabla 12). A su vez, en la mayoría de los estudios los eventos adversos gastrointestinales fueron los que se reportaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con AINES.

El dolor abdominal, la diarrea, dispepsia y las náuseas fueron los eventos adversos más frecuentes reportados en 18 estudios. Los medicamentos responsables de la mayor incidencia de eventos adversos fueron el diclofenaco y el naproxeno en cualquier dosis, sin embargo, no hubo diferencias significativas al compararlos contra placebo o contra otros AINES, ningún estudio reportó eventos adversos serios que generaran hospitalización o muerte (116).

La RSL de Fidahic M, et al (2017) (107) evaluó beneficios y efectos perjudiciales del Celecoxib vs Placebo, Diclofenaco, Naproxeno Meloxicam e Ibuprofeno en pacientes con artritis reumatoidea, con un seguimiento de 6 a 24 semanas, las medidas para desenlace, incidencia de úlceras gastroduodenales  $\geq 3$  mm, eventos adversos graves a corto plazo y retiros totales, presentaron significancia estadística para Celecoxib (RR 0,6 IC 95% 0,5-0,7). No hubo evidencia de diferencias entre celecoxib y los AINE en la incidencia de eventos cardiovasculares OR de Peto 1,13 (IC del 95%: 0,07 a 18,33) (Tabla 12).



En la comparación celecoxib 200 mg diarios versus AINES; el análisis agrupado mostró que la tasa de incidencia de úlceras gastroduodenales  $\geq 3$  mm fue estadísticamente significativamente menor en el grupo de celecoxib en comparación con los AINES (RR 0,22; IC del 95%: 0,15 a 0,32;  $p < 0,001$ ; 5 estudios,  $N = 1568$ ). No hubo evidencia de diferencias entre celecoxib y los AINES en la tasa de eventos adversos graves a corto plazo (Peto OR 0,71 (0,39 a 1,28).;  $p = 0,42$ ; 5 estudios,  $N = 2154$ ). La tasa de retiros totales fue estadísticamente significativamente menor en el grupo de celecoxib en comparación con los AINES (RR 0,73; IC del 95%: 0,62 a 0,86;  $p < 0,001$ ; 6 estudios,  $N = 2639$ ). Este resultado se basa en evidencia de calidad moderada (disminuida debido al riesgo de sesgo). No hubo heterogeneidad ( $\text{Chi}^2 = 9,24$ ,  $\text{df} = 8$ ,  $P = 0,32$ ,  $I^2 = 13\%$ ) (107) (Tabla 12) (107).

La incidencia de úlceras gastroduodenales  $\geq 3$  mm fue estadísticamente significativa menor en los participantes que recibieron celecoxib 200 mg y 400 mg diarios en comparación con naproxeno 1000 mg diarios (RR 0,22; IC del 95%: 0,14 a 0,36;  $p < 0,001$ ;  $N = 546$ ). No hubo heterogeneidad ( $\text{Chi}^2 = 1,02$ ,  $\text{df} = 2$ ,  $P = 0,60$ ,  $I^2 = 0\%$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos graves a corto plazo (OR de Peto 1,07; IC del 95%: 0,33 a 3,45;  $p = 0,91$ ). No hubo heterogeneidad ( $\text{Chi}^2 = 0,04$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $P = 0,83$ ,  $I^2 = 0\%$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número total de retiros (RR 0,89; IC del 95%: 0,72 a 1,09;  $p = 0,26$ ). No hubo heterogeneidad ( $\text{Chi}^2 = 0,07$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $P = 0,78$ ,  $I^2 = 0\%$ ) (Tabla 12) (107).

Celecoxib 400 mg diarios indujo menos úlceras gastroduodenales  $\geq 3$  mm en comparación con diclofenaco (OR de Peto 0,27; IC del 95%: 0,14 a 0,51;  $p < 0,001$ ; 1 estudio,  $N = 655$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre celecoxib 200 mg diarios y diclofenaco en los eventos adversos graves a corto plazo (OR de Peto 0,35; IC del 95%: 0,09 a 1,34;  $p = 0,13$ ; 1 estudio,  $N = 186$ ). El análisis agrupado mostró que la tasa de retiros totales fue significativamente menor con celecoxib en comparación con diclofenaco (RR 0,73; IC del 95%: 0,56 a 0,95;  $p = 0,02$ ; 2 estudios,  $N = 841$ ). No hubo heterogeneidad ( $\text{Chi}^2 = 0,00$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $P = 0,96$ ,  $I^2 = 0\%$ ) (Tabla 12) (107).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre celecoxib 200 mg diarios y meloxicam 15 mg diarios en los eventos adversos graves a corto plazo (OR de Peto 0,46; IC del 95%: 0,09 a 2,21;  $p = 0,33$ ). Y en relación con los retiros totales tampoco diferencias estadísticamente significativas (RR 0,77; IC del 95%: 0,30 a 1,99;  $p = 0,59$ ) (Tabla 12) (107).

La tasa de úlceras gastroduodenales  $\geq 3$  mm fue estadísticamente significativamente menor en el grupo de celecoxib 400 mg diarios en comparación con ibuprofeno 2400 mg diarios (RR 0,14; IC del 95%: 0,05 a 0,39;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias estadísticamente en la tasa de eventos adversos graves a corto plazo (OR de Peto 0,49; IC del 95%: 0,13 a 1,84;  $p = 0,29$ ). La tasa de retiros totales fue estadísticamente significativamente menor en el grupo de celecoxib 400 mg

diarios en comparación con ibuprofeno 2400 mg diarios (RR 0,49; IC del 95%: 0,34 a 0,72;  $p < 0,001$ ) (Tabla 12) (107).

El metaanálisis de Feng X, 2018 (117) en pacientes con osteoartritis (OA) o artritis reumatoide (AR), para el riesgo de eventos adversos gastrointestinales (EAG), se incluyeron 9 ECAS, en los cuales se compara Etoricoxib vs Placebo, Diclofenaco y Naproxeno, se presentó significancia estadística para etoricoxib en todas las comparaciones (RR 0,5 IC 95% 0,4-0,7). Etoricoxib no aumentó el riesgo de EAG en comparación con placebo. Al compararlo con diclofenaco, etoricoxib redujo el riesgo de EAG durante el seguimiento RR de 0,6 (IC 95% 0,5–0,7) (Tabla 12).

La revisión sistemática y metaanálisis realizado por Zhang S, et al (2016) (113) la evaluación de la seguridad de las intervenciones se calculó mediante la combinación de datos relativos. En cada ensayo se informaron eventos adversos (EA), incluidos cualquier EA, EA relacionados con el fármaco y EA graves. Para cualquier EA, el valor de RR agrupado fue de 0,77 (IC del 95%: 0,64 a 0,93,  $p = 0,006$ ). Para EA relacionados con fármacos, el RR agrupado fue 0,64 (IC del 95%: 0,50 a 0,81,  $p = 0,0003$ ). El grupo de Etoricoxib tuvo menos EA que el grupo de AINE. Para EA graves, el RR agrupado fue de 0,46 (IC del 95%: 0,08 a 2,76,  $p = 0,27$ ) (Tabla 12). Los EA relacionados con el fármaco incluyeron distensión abdominal, diarrea, dolor de estómago, mareos, escalofríos, fiebre, edema de piernas o pies, eritema o síntomas cardiovasculares.

En el metaanálisis de Lin, et al (2018) (115) los cuatro ensayos clínicos reportaron eventos adversos; los datos agrupados documentaron que ocurrieron menos eventos adversos en el grupo de etoricoxib comparado con el grupo de indometacina (RR: 0.77, IC 95%, 0.62–0.94;  $P < 0.05$ ) con una baja heterogeneidad para este desenlace ( $I^2 = 9\%$ ;  $P > 0.05$ ). Respecto a los eventos adversos gastrointestinales el grupo tratado con etoricoxib presentó menos eventos adversos gastrointestinales que el grupo tratado con indometacina (Peto OR: 0.37, IC 95%, 0.22–0.62;  $P < 0.05$ ) (Tabla 12); tres de los cuatro ECAS incluidos reportaron eventos adversos en el sistema nervioso la evidencia reveló que el grupo de etoricoxib presentó menos eventos adversos que el grupo con indometacina (Peto OR: 0.19, IC 95%, 0.06–0.68;  $P < 0.05$ ) (Tabla 12), sin embargo, el metaanálisis de los tres ECAS no documentó diferencias significativas respecto a los síntomas generales entre los dos grupos de tratamiento (Peto OR: 0.55, IC 95%, 0.29–1.05;  $P > 0.05$ ).

La revisión sistemática realizada por Akobeng AK, et al (2016) (102) demostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que experimentaron un evento adverso, retiro debido a eventos adversos o eventos adversos graves. 34% (307/900) de los pacientes con 5 - ASA tuvieron al menos un evento adverso en comparación con el 33% (301/914) de los pacientes con placebo (RR 1,05; IC del 95%: 0,95 a 1,17; 10 estudios; 1814 pacientes). El 14% (127/917) de los pacientes con 5 - ASA se retiraron debido a eventos adversos en

comparación con el 13% (119/916) de los pacientes con placebo (RR 1,11; IC del 95%: 0,88 a 1,38; nueve estudios; 1833 pacientes). El 1% por ciento (3/293) de los pacientes con 5 - ASA tuvo un evento adverso grave en comparación con el 0,7% (2/283) de los pacientes con placebo (RR 1,43; IC del 95%: 0,24 a 8,44; tres estudios; 576 pacientes) (Tabla 12). Los eventos adversos comunes informados en los estudios incluyeron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza y erupción cutánea. 576 pacientes). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que experimentaron un evento adverso, retiro debido a eventos adversos o eventos adversos graves.

En la Tabla 12 se presentan los resultados para eventos adversos serios infarto miocardio, accidente cerebro vascular y eventos cardiovasculares compuestos, del metanálisis de Gunter, et al (2017) (109). Ningún AINE alcanzó significación estadística en cuanto a muerte por evento cardiovascular. Celecoxib redujo la incidencia del criterio de valoración compuesto (infarto de miocardio (IM), cualquier accidente cerebrovascular, muerte CV) en las comparaciones de todos los AINE y COXIB [(OR: 0,805, IC del 95%: 0,658- 0,986) y (OR: 0,557, IC del 95%: 0,404-0,767)), respectivamente].

El metanálisis bayesiano realizado por Bally, et al (2017) (105) determinó que tomar cualquier dosis de AINE durante una semana, un mes o más de un mes se asocia con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Con el uso de uno a siete días, la probabilidad de aumento del riesgo de infarto de miocardio fue del 92% para celecoxib, 97% para ibuprofeno y 99% para diclofenaco y naproxeno. Los odds ratios correspondientes (IC del 95%) fueron 1,24 (0,91 a 1,82) para celecoxib, 1,48 (1,00 a 2,26) para ibuprofeno, 1,50 (1,06 a 2,04) para diclofenaco y 1,53 (1,07 a 2,33) para naproxeno. Todos los AINE, incluyendo el naproxeno, estuvieron asociados con un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio. El principal riesgo se presentó durante el primer mes de uso de AINE y con dosis muy altas (Tabla 12).

**Tabla 12 Medidas resultado de seguridad.**

| COMPARACIÓN                                                                                              | DESENLACE                           | ESTIMACIÓN DIRECTA           | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------|
| AINES no selectivos + PPIs comparado con COX-2 inhibidores selectivos                                    | Eventos adversos gastrointestinales | RR 1,45 (IC 95% 0,75-2,82)   | Moderada                | Yuan, 2016  |
| COX-2 inhibidores selectivos + PPIs comparado con COX-2 inhibidores selectivos                           | Eventos adversos gastrointestinales | RR 0,06 (IC 95% 0,01 – 0,48) | Alta                    | Yuan, 2016  |
| COX-2 versus AINES tradicionales:<br>(1) Celecoxib 400 mg vs Naproxeno 500 mg<br>(2) Celecoxib 200 mg vs | Número de eventos adversos          | RR 1,01 (IC 95% 0,83 -1,21)  | Moderada                | Kroon, 2015 |

| COMPARACIÓN                                                                                                                                                                                                                       | DESENLACE                         | ESTIMACIÓN DIRECTA              | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------|
| Ketoprofeno 200 mg<br>(3) Celecoxib 400 mg vs<br>Diclofenaco 75 mg<br>(4) Etoricoxib 90 mg vs<br>Naproxeno 1000 mg                                                                                                                |                                   |                                 |                         |             |
| COX-2 versus AINES tradicionales:<br>(1) Celecoxib 400 mg vs<br>Naproxeno 500 mg<br>(2) Celecoxib 200 mg vs<br>Ketoprofeno 200 mg<br>(3) Celecoxib 400 mg vs<br>Diclofenaco 75 mg<br>(4) Etoricoxib 90 mg vs<br>Naproxeno 1000 mg | Número de eventos adversos serios | RR 0,72 (IC 95% 0,20 – 2,63)    | Moderada                | Kroon, 2015 |
| COX-2 versus AINES tradicionales:<br>(1) Celecoxib 400 mg vs<br>Naproxeno 500 mg<br>(2) Celecoxib 200 mg vs<br>Ketoprofeno 200 mg<br>(3) Celecoxib 400 mg vs<br>Diclofenaco 75 mg<br>(4) Etoricoxib 90 mg vs<br>Naproxeno 1000 mg | Retiros debido a eventos adversos | RR 1,04 (IC del 95% 0,60 -1,82) | Moderada                | Kroon, 2015 |
| Naproxeno versus otros AINE:<br>(1) Naproxeno 500 mg vs<br>Celecoxib 400 mg<br>(2) Naproxeno 500 mg vs<br>Aceclofenaco 100 mg<br>(3) Naproxeno 1000 mg vs<br>Etoricoxib 90 mg                                                     | Retiros debido a eventos adversos | RR 0,87 (IC 95% 0,42 – 1,80)    | Moderada                | Kroon, 2015 |
| Naproxeno versus otros AINE:<br>(1) Naproxeno 500 mg vs<br>Celecoxib 400 mg<br>(2) Naproxeno 500 mg vs<br>Aceclofenaco 100 mg<br>(3) Naproxeno 1000 mg vs<br>Etoricoxib 90 mg                                                     | Número de eventos adversos        | RR 0,95 (IC 95% 0,80 – 1,12)    | Moderada                | Kroon, 2015 |
| Naproxeno versus otros AINE:<br>1) Naproxeno 500 mg vs<br>Celecoxib 400 mg<br>(2) Naproxeno 1000 mg vs<br>Etoricoxib 90 mg                                                                                                        | Número de eventos adversos serios | RR 3,08 (IC 95% 0,32 – 29,26)   | Moderada                | Kroon, 2015 |

| COMPARACIÓN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | DESENLACE                               | ESTIMACIÓN DIRECTA               | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------|
| Naproxeno versus otros AINE:<br>(1) Naproxeno 500 mg vs Celecoxib 400 mg<br>(2) Naproxeno 500 mg vs Aceclofenaco 100 mg<br>(3) Naproxeno 1000 mg vs Etoricoxib 90 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Número de eventos adversos neurológicos | RR 0,24; IC del 95%: 0,10 a 0,60 | Moderada                | Kroon, 2015 |
| Indometacina vs otro AINE:<br>(1) Flurbiprofeno 150-300 mg vs indometacina 75-150 mg<br>(2) Flurbiprofeno 150-200 mg vs indometacina 75-100 mg<br>(3) Flurbiprofeno 200-300 mg vs fenilbutazona 300-500 mg                                                                                                                                                                                                                                            | Número de cualquier evento adverso      | RR 1,25 (IC 95% 1,06 – 1,48)     | Alta                    | Kroon, 2015 |
| Indometacina vs otro AINE:<br>(1) Aceclofenaco 200 mg vs Indometacina 100 mg<br>(2) Diclofenaco 125 mg vs Indometacina 125 mg (3) Piroxicam 10-20 mg vs Indometacina 75-125 mg<br>(4) Aceclofenaco 200 mg vs Indometacina 100 mg<br>(5) Oxaprozina 1200 mg vs Indometacina 50-75 mg<br>(6) Meclofanamato sódico 300 mg vs Indometacina 150 mg<br>(7) Diclofenaco 125 mg vs Indometacina 125 mg (8) Flurbiprofeno 150-300 mg vs Indometacina 75-150 mg | Eventos adversos por sistema de órganos | RR 2,34 (IC 95% 1,32 -4,14)      | Moderada                | Kroon, 2015 |
| Celecoxib vs Etoricoxib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Eventos adversos gastrointestinales     | OR 0,66 (IC 95% 0,22-2,07)       | Moderada                | Fan, 2020   |
| Diclofenaco vs Etoricoxib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Eventos adversos gastrointestinales     | OR 1,11 (IC 95% 0,31-4,06)       | Moderada                | Fan, 2020   |
| Naproxeno vs Etoricoxib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Eventos adversos gastrointestinales     | OR 0,92 (IC 95% 0,40-2,01)       | Moderada                | Fan, 2020   |
| M2000 vs Etoricoxib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Eventos adversos gastrointestinales     | OR 0,28 (IC 95% 0,03-1,96)       | Moderada                | Fan, 2020   |

| COMPARACIÓN                                                        | DESENLACE                                                                 | ESTIMACIÓN DIRECTA                | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO       |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---------------|
| Diclofenaco vs Celecoxib                                           | Eventos adversos gastrointestinales                                       | OR 1,68 (IC 95% 0,86-3,13)        | Moderada                | Fan, 2020     |
| Naproxeno vs Celecoxib                                             | Eventos adversos gastrointestinales                                       | OR 1,39 (IC 95% 0,56-3,12)        | Moderada                | Fan, 2020     |
| M2000 vs Celecoxib                                                 | Eventos adversos gastrointestinales                                       | OR 0,42 (IC 95% 0,04-2,83)        | Moderada                | Fan, 2020     |
| Naproxeno vs Diclofenaco                                           | Eventos adversos gastrointestinales                                       | OR 0,83 (IC 95% 0,27-2,36)        | Moderada                | Fan, 2020     |
| M2000 vs Diclofenaco                                               | Eventos adversos gastrointestinales                                       | OR 0,25 (IC 95% 0,02-1,89)        | Moderada                | Fan, 2020     |
| M2000 vs Naproxeno                                                 | Eventos adversos gastrointestinales                                       | OR 0,30 (IC 95% 0,04-1,84)        | Moderada                | Fan, 2020     |
| Aceclofenaco 100 mg vs Diclofenaco 150 mg                          | Eventos Adversos (gastrointestinales, hepáticos, renales, de piel, otros) | RR 0,96 (IC 95% 0,63 a 1,47)      | Moderada                | Vohra, 2016   |
| Aceclofenaco 100 mg vs Diclofenaco 150 mg                          | Retiros debidos a eventos adversos                                        | RR 0,94 (IC 95% 0,43 a 2,05)      | Moderada                | Vohra, 2016   |
| Ketoprofeno Ibuprofeno                                             | Tolerabilidad                                                             | RR 1,05 (IC 95% 0,83 a 1,33)      | Moderada                | Atzeni, 2021  |
| Ketoprofeno Ibuprofeno                                             | Tolerabilidad                                                             | RR 1,71 (IC 95% 0,51 a 5,72) d    | Moderada                | Atzeni, 2021  |
| Etoricoxib 90 mg vs Placebo                                        | Eventos adversos                                                          | RR: 4,43 (IC 95%: 1,22; 16,08)    | Muy baja                | Grossi, 2021  |
| Celecoxib vs diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam                    | Eventos adversos IM, ACV                                                  | Peto OR 1,13 (0,07 -18,33)        | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib vs diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam                    | Incidencia de úlceras gastroduodenales $\geq 3$ mm                        | RR 0,22 (0,15-0,32)               | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib vs diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam                    | Eventos adversos a corto plazo                                            | Peto OR 0,71 (0,39 -1,28)         | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib vs diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam                    | Retiros totales                                                           | RR 0,73 (0,62 -0,86)              | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib 200 mg y 400 mg diariamente vs Naproxeno 1000 mg diarios | Incidencia de úlceras gastroduodenales $\geq 3$ mm                        | RR 0,22 (IC del 95%: 0,14 a 0,36) | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib 200 mg y 400 mg diariamente vs Naproxeno 1000 mg diarios | Eventos adversos graves a corto plazo                                     | PETO OR 1,07 (IC 95% 0,33-3,45)   | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib 200 mg y 400 mg diariamente vs                           | Retiros totales                                                           | RR 0,89 (IC 95% 0,72-1,09)        | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |



| COMPARACIÓN                                                                              | DESENLACE                                           | ESTIMACIÓN DIRECTA                    | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO       |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------|
| Naproxeno 1000 mg diarios                                                                |                                                     |                                       |                         |               |
| Celecoxib 200 mg vs Diclofenaco 75-100 mg diarios                                        | Incidencia de úlceras gastroduodenales $\geq 3$ mm, | Peto OR 0,27 (IC 95% 0,14-0,51)       | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib 200 mg vs Diclofenaco 75-100 mg diarios                                        | Eventos adversos graves a corto plazo               | Peto OR 0,35 (IC 95% 0,09-1,3)        | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib 200 mg vs Diclofenaco 75-100 mg diarios                                        | Retiros totales                                     | RR 0,73 (IC del 95% 0,56 a 0,95)      | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib 200 mg diarios vs Meloxicam 15 mg diarios                                      | Eventos adversos graves a corto plazo               | Peto OR 0,46 (IC 95% 0,09 - 2,21)     | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib 200 mg diarios vs Meloxicam 15 mg diarios                                      | Retiros totales                                     | RR 0,77 (IC 95% 0,30 a 1,99)          | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib 400 mg vs Ibuprofeno 2400 mg                                                   | Incidencia de úlceras gastroduodenales $\geq 3$ mm, | RR 0,14 (IC 95% 0,05-0,39)            | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib 400 mg vs Ibuprofeno 2400 mg                                                   | Eventos adversos graves a corto plazo               | OR de Peto 0,49; (IC 95% 0,13 a 1,84) | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Celecoxib 400 mg vs Ibuprofeno 2400 mg                                                   | Retiros totales                                     | RR 0,49 (IC 95% 0,34-0,72)            | Baja a, b               | Fidahic, 2017 |
| Etoricoxib vs Naproxeno                                                                  | Eventos adversos gastrointestinales                 | RR 0,5 (IC 95% 0,4-0,7)               | Moderada c              | Feng, 2018    |
| Etoricoxib vs Diclofenaco                                                                | Eventos adversos gastrointestinales                 | RR de 0,6 (IC 95% 0,5-0,7)            | Moderada c              | Feng, 2018    |
| Etoricoxib 120 mg al día vs Indometacina 50 mg 3 veces al día o Diclofenaco 75 mg al día | Cualquier evento adverso                            | RR 0,77 (IC 95% 0,64 – 0,93)          | Alta                    | Zhang S, 2016 |
| Etoricoxib 120 mg al día vs Indometacina 50 mg 3 veces al día o Diclofenaco 75 mg al día | Eventos Adversos relacionados con el medicamento    | RR 0,64 (IC 95% 0,50 – 0,81)          | Alta                    | Zhang S, 2016 |
| Etoricoxib 120 mg al día vs Indometacina 50 mg 3 veces al día o Diclofenaco 75 mg al día | Eventos adversos serios                             | RR 0,46 (IC 95% 0,08 – 2,76)          | Moderada                | Zhang S, 2016 |

| COMPARACIÓN                                                                                          | DESENLACE                                             | ESTIMACIÓN DIRECTA                                 | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|---------------|
| Etoricoxib<br>Indometacina                                                                           | Eventos adversos                                      | RR: 0,77 (IC 95% 0,62 - 0,94)                      | Muy baja                | Lin, 2018     |
| Etoricoxib<br>Indometacina                                                                           | Eventos adversos gastrointestinales                   | OR: 0,37 (IC 95% 0,22 - 0,62)                      | Muy baja                | Lin, 2018     |
| Etoricoxib<br>Indometacina                                                                           | Eventos adversos sistema nervioso                     | OR: 0,19, (IC 95% 0,06 -0,68)                      | Muy baja                | Lin, 2018     |
| 5- ASA vs Placebo                                                                                    | Cualquier evento adverso                              | RR 1,05 (IC 95% 0,95 a 1,17)                       | Moderada                | Akobeng, 2016 |
| 5- ASA vs Placebo                                                                                    | Retiro debido a eventos adversos                      | RR 1,11 (IC 95% 0,88 a 1,38)                       | Moderada                | Akobeng, 2016 |
| 5- ASA vs Placebo                                                                                    | Evento adverso grave                                  | RR 1,43 (IC del 95% 0,24 a 2,83)                   | Moderada                | Akobeng, 2016 |
| Celecoxib, Lumiracoxib<br>ibuprofeno                                                                 | Etoricoxib, vs<br>Eventos adversos serios             | Celecoxib OR: 0,5 (IC 95% 0,2- 0,9) (ACV)          | Moderada                | Gunter, 2017  |
| Celecoxib, Lumiracoxib<br>ibuprofeno                                                                 | Etoricoxib, vs<br>Eventos adversos serios             | Celecoxib OR: 1,6 (IC 95% 1,3- 1,9) (CV compuesto) | Moderada                | Gunter, 2017  |
| Ibuprofeno, Naproxeno y Diclofenaco vs Celecoxib, Etoricoxib (los autores combinaron los resultados) | Eventos adversos serios                               | Celecoxib OR 0,5 (IC 95% 0,3- 0,8), (IM)           | Moderada                | Gunter, 2017  |
| Ibuprofeno, Naproxeno y Diclofenaco vs Celecoxib, Etoricoxib (los autores combinaron los resultados) | Eventos adversos serios                               | Celecoxib OR 0,5 (IC 95% 0,2- 0,9), (ACV)          | Moderada                | Gunter, 2017  |
| Ibuprofeno, Naproxeno y Diclofenaco vs Celecoxib, Etoricoxib (los autores combinaron los resultados) | Eventos adversos serios                               | Celecoxib OR 0,5 (IC 95% 0,4- 0,7), (CV compuesto) | Moderada                | Gunter, 2017  |
| Celecoxib > 200 mg / día durante 8-30 días vs no utilización AINES                                   | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,2 (IC 95% 0,7- 1,8)                           | Alta                    | Bally, 2017   |
| Celecoxib ≤200 mg / día durante 8-30 días vs no utilización AINES                                    | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,2 (IC 95% 1,0- 1,6)                           | Alta                    | Bally, 2017   |



| COMPARACIÓN                                                                 | DESENLACE                                             | ESTIMACIÓN DIRECTA       | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------|
| Celecoxib $\leq 200$ mg / día durante $> 30$ días vs no utilización AINES   | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,2 (IC 95% 0,90-1,6) | Alta                    | Bally, 2017 |
| Diclofenaco $\leq 100$ mg / día durante $> 30$ días vs no utilización AINES | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,1 (IC 95% 0,9-1,4)  | Alta                    | Bally, 2017 |
| Diclofenaco $> 100$ mg / día durante 30 días vs no utilización AINES        | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,4 (IC 95% 1,08-1,9) | Alta                    | Bally, 2017 |
| Diclofenaco $\leq 100$ mg / día durante 8-30 días vs no utilización AINES   | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,1 (IC 95% 0,9-1,4)  | Alta                    | Bally, 2017 |
| Diclofenaco $> 100$ mg / día durante 8-30 días vs no utilización AINES      | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,2 (IC 95% 0,9-1,6)  | Alta                    | Bally, 2017 |
| Ibuprofeno $\leq 1200$ mg/día por 30 días vs no utilización AINES           | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,3 (IC 95% 1,02-1,7) | Alta                    | Bally, 2017 |
| Ibuprofeno $> 1200$ mg/día por 30 días vs no utilización AINES              | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,3 (IC 95% 1,0-1,7)  | Alta                    | Bally, 2017 |
| Ibuprofeno $\leq 1200$ mg/día por 8-30 días vs no utilización AINES         | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,0 (IC 95% 0,7-1,3)  | Alta                    | Bally, 2017 |
| Ibuprofeno $> 1200$ mg/día por 8-30 días vs no utilización AINES            | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,7 (IC 95% 1,0-2,9)  | Alta                    | Bally, 2017 |
| Naproxeno $> 750$ mg / día durante 8-30 días vs no utilización AINES        | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,7 (IC 95% 1,1-2,6)  | Alta                    | Bally, 2017 |
| Naproxeno $> 750$ mg/día 30 días vs no utilización AINES                    | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,2 (IC 95% 0,9-1,5)  | Alta                    | Bally, 2017 |
| Naproxeno $\leq 750$ mg/día por 8-30 días vs no utilización AINES           | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,2 (IC 95% 0,9-1,6)  | Alta                    | Bally, 2017 |

| COMPARACIÓN                                                 | DESENLACE                                             | ESTIMACIÓN DIRECTA      | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO     |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------|
| Naproxeno $\leq 750$ mg/día 30 días vs no utilización AINES | Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio | OR 1,2 (IC 95% 0,9-1,5) | Alta                    | Bally, 2017 |

Fuente: elaboración propia

a Se necesitan más investigaciones para determinar el alcance de los efectos adversos CV inducidos por los AINES

a Todos los ensayos tenían un riesgo alto o incierto de al menos un tipo de sesgo, b se bajó un nivel debido a pocos eventos C Dos de los estudios no tuvieron significancia estadística, debido al tamaño de muestras tan pequeño, además la conclusión de cada estudio parecía completamente inconsistente, etoricoxib aumentaba el riesgo de EAG en comparación con placebo, mientras que en otro llegaron a la conclusión de que disminuía el riesgo de EAG.

d Los autores reportaron una diferencia de riesgo de 0.02 IC95% (-0.03;0.07).

**Pregunta 2.** ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de segunda línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio?

### Espondiloartritis axial

El MA de Wang R, et al. (2016) (24) concluyo que el Etoricoxib fue significativamente más eficaz que Celecoxib con un tamaño del efecto relativo representado como una diferencia de medias estandarizada (DME) de -1,08 (IC 95% -2,14, -0,05) (Tabla 13).

En el metaanálisis de Fan, et al (2020) (106) el Etoricoxib fue significativamente más efectivo que el Celecoxib en términos de la reducción del dolor (DM: -9.51, IC 95%: -17.34 a -1.45) (Tabla 13).

### Gota Aguda

Li, et al. (2020) (111) comparó la eficacia del Etoricoxib 120 mg cuatro veces al día, meloxicam 15 mg cuatro veces al día, Celecoxib 200 mg tres veces al día para el tratamiento del ataque agudo de gota, encontrando que el etoricoxib 120 mg cuatro veces al día fue más efectivo en la disminución en la intensidad del dolor medido por medio de una escala Likert de 5 puntos comparado con el meloxicam 15 mg cuatro veces al día (DME: -0.56, IC 95%: -1.10 a -0.02), sin embargo, se documentó una marcada heterogeneidad en este desenlace ( $\chi^2=10.16$ , DF=2,  $p=0.006$ ,  $I^2=80\%$ ) (Tabla 13).

Respecto al dolor medido a través de una escala VAS el etoricoxib fue más efectivo que los otros dos inhibidores COX-2 (DME: -2.82, IC 95%: -4.01 a -1.62); se encontró una marcada heterogeneidad en los estudios incluíos para la medición de este desenlace ( $\chi^2=106.63$ , DF=5,  $p<0.001$ ,  $I^2=95\%$ ) (Tabla 13). El análisis por subgrupos mostró una mejor eficacia del etoricoxib comparado con el Celecoxib (DME: -2.36, IC 95%: -3.36 a -1.37); a su vez, los sujetos que recibieron etoricoxib 120 mg cuatro veces al día fueron más propensos a presentar una mejoría clínica significativa comparados con el grupo que recibió tratamiento con Celecoxib 200 mg dos veces al día (OR: 4.84, IC 95%: 2.19 a 10.72) (Tabla 13); adicionalmente, una

mayor proporción de pacientes que recibieron Etoricoxib 120 mg cuatro veces al día (89.47%) experimentó mejoría en los síntomas clínicos comparado con los que recibieron Celecoxib 200 mg dos veces al día (71.05%).

**Tabla 13 Medidas resultado de efectividad.**

| COMPARACIÓN                                            | DESENLAJE                                 | ESTIMACIÓN DIRECTA               | CERTEZA DE LA EVIDENCIA | ESTUDIO     |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------|
| Etoricoxib 90 mg al día vs Celecoxib 400 mg al día     | Control o reducción del dolor, escala EVA | DME -1,08 (IC 95% -2,14, -0,05)  | Alta                    | Wang R,2016 |
| Etoricoxib vs Celecoxib                                | Dolor (EVA)                               | DME -9.51, IC 95%: -17.34, -1.45 | Baja                    | Fan, 2020   |
| Etoricoxib vs Meloxicam                                | Dolor (Likert)                            | DME -0.56, IC 95%: -1.10, -0.02  | Muy baja                | Li, 2020    |
| Etoricoxib vs Inhibidores COX-2 (Meloxicam, Celecoxib) | Dolor (EVA)                               | DME: 2,82, IC 95 -4,01 a -1,62   | Baja                    | Li, 2020    |
| Etoricoxib vs Celecoxib                                | Dolor (EVA)                               | DME -2.36, IC 95%: -3.36, -1.37  | Baja                    | Li, 2020    |
| Etoricoxib vs Celecoxib                                | Mejoría clínica                           | OR 4.84, IC 95% 2.19,10.72       | Baja                    | Li, 2020    |

DME: diferencia media estandarizada.

Fuente: elaboración propia.

Durante el segundo panel de expertos se presentó la síntesis de los hallazgos de la búsqueda y revisión sistemática de efectividad y seguridad, el informe del panel se encuentra en el Anexo 13 Informe de participación, en el documento adjunto de anexos.

## 5 Evaluación económica

Del total de medicamentos a evaluar en el posicionamiento, con indicación INVIMA y con base en la evidencia de efectividad y seguridad encontrada, se tuvieron cuenta tres grupos de comparación para el manejo en pacientes adultos mayores de 18 años con dolor crónico (mayor a tres meses de duración) no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio: el primer grupo compuesto por AINES de tipo sistémico que contiene a diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno; en el segundo grupo se encuentran AINES derivados del ácido propiónico de tipo sistémico: naproxeno, ibuprofeno y ketoprofeno; y, por último, el tercer grupo, contiene los medicamentos AINES coxibs con celecoxib y etoricoxib. Los dos primeros grupos se relacionan con el tratamiento de primera línea, mientras que el tercero, es asociado con el tratamiento de segunda línea.

Para la evaluación económica de estos tres grupos fue realizado un modelo económico de tipo árbol de decisión con el cual se determinaron los resultados de costo-efectividad para cada conjunto de tecnologías mencionadas. En cuanto a las limitaciones del análisis, se resalta la ausencia de información efectividad en

muchos casos y en otros casos la no diferencia estadística ni clínicamente significativa, lo que llevo a realizar un análisis enfocado centralmente en los eventos de seguridad, lo cual fue validado en el panel de expertos clínicos.

En cuanto a los demás medicamentos de los restantes grupos de AINES y de opioides en combinación con otros analgésicos y/o antiinflamatorios no opioides no fue posible la realización de la evaluación económica debido a la limitación de evidencia presentada, aun teniendo en cuenta la gran cantidad de condiciones subyacentes de salud, a saber: artritis reumatoide, artritis microcristalina, espondiloartritis (que incluye espondilitis anquilosante, espondiloartritis indiferenciada, artritis reactiva, artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal o colitis ulcerativa, artritis psoriásica) y lupus eritematoso sistémico. Todos los resultados de la evaluación de seguridad y efectividad fueron socializadas con los expertos en el segundo panel.

## 5.1 Metodología

### 5.1.1 Problema de decisión y marco del análisis

El problema de decisión se plantea como una pregunta de investigación económica, de acuerdo con los lineamientos del manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (118) cuyos componentes fueron presentados, discutidos y refinados con expertos clínicos invitados a participar en este proceso. Considerando que los principios activos prescritos en la práctica clínica dependen de la línea de tratamiento, se formulan dos preguntas para el desarrollo de la evaluación económica:

- ¿Cuál es la razón de costo-efectividad de la codeína/ibuprofeno, codeína/diclofenaco, tramadol/diclofenaco, hidrocodona/ibuprofeno, hidrocodona/naproxeno, diclofenaco, acetaminofeno, ketorolaco, aceclofenaco, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, celecoxib, etoricoxib, nimesulida y ácido acetilsalicílico como tratamiento de primera línea para los pacientes adultos mayores de 18 años con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio?
- ¿Cuál es la razón de costo-efectividad del meloxicam, nimesulida, celecoxib y etoricoxib como tratamiento de segunda línea para los pacientes adultos mayores de 18 años con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio?

#### 5.1.1.1 Población objetivo

El dolor osteomuscular inflamatorio se relaciona con la presencia de patologías tales como la Artritis Reumatoide (AR), Artritis por Microcristales (AM), espondiloartropatías y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES). La prevalencia de la

AR en personas mayores de 18 años en Colombia asciende a 0,75%, donde el 80% son mujeres, concentrándose mayoritariamente (7,1%) en el grupo etario entre 70 y 74 años (119). Por su parte, la artritis gotosa es una de las principales enfermedades englobadas en el grupo de la artritis por microcristales, tiene una prevalencia a nivel global entre el 1% y 6,8% de la población y la misma se incrementa conforme la edad es mayor, afectando principalmente a hombres mayores de 40 años (120).

Las espondiloartropatías, presentan una tasa de prevalencia de 0,52% en Latinoamérica, donde la mayoría de los afectados son hombres mayores de 50 años (121). Estas enfermedades están directamente relacionadas con la presencia del gen HLA-B27, que se distribuye de manera heterogénea a nivel geográfico (122). En lo concerniente al LES, la prevalencia en Colombia en pacientes mayores de 18 años es de 0,09%, siendo la mayoría de paciente mujeres entre 45 y 49 años (123).

El uso de AINES está indicado para el manejo del dolor de primera y segunda línea del LES no renal por periodos cortos de tiempo (123), caso similar a la recomendación para el manejo de los síntomas de la AR en donde la prescripción de AINES, opioides y paracetamol se realiza para reducir el dolor (124). Por su parte, la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de la Espondiloartritis desarrollada por NICE (125) recomienda el uso de AINES en un periodo máximo de dos a cuatro semanas en pacientes con espondiloartritis axial; de forma similar el *American College of Physicians* recomienda esta misma línea de tratamiento para el manejo del dolor en pacientes con artritis gotosa (126).

En la Tabla 14 se presentan los grupos farmacológicos asociados a las líneas de tratamiento para las patologías previamente mencionadas, en pacientes adultos mayores de 18 años.

**Tabla 14. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica.**

| Población                                                                                                                                                                                                                        | Condición de salud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Línea de Tratamiento | Grupo farmacológico                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Pacientes adultos, hombres y mujeres, mayores de 18 años con dolor crónico (mayor a tres meses de duración) no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio que requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor* | <ul style="list-style-type: none"> <li>Artritis Reumatoide (AR)</li> <li>Artritis Microcristalina</li> <li>Espondiloartritis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Espondilitis anquilosante</li> <li>Espondiloartritis indiferenciada</li> <li>Artritis reactiva</li> <li>Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerativa)</li> <li>Artritis psoriásica (APs)</li> </ul> </li> <li>Lupus Eritematoso Sistémico (LES) sólo síntomas musculoesqueléticos</li> </ul> | Primera línea        | AINES - Derivados del ácido acético (Sistémicos)                                |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | AINES - Oxicams                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | AINES - Derivados del ácido propiónico (Sistémicos)                             |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | AINES - Fenamatos                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | AINES - Coxibs                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | Otros AINES                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | Opioides en combinación con otros analgésicos y/o antiinflamatorios no opioides |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | Salicilatos y derivados                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Segunda línea        | AINES - Oxicams                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | Otros AINES                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      | AINES - Coxibs                                                                  |

\*Se excluyen mujeres gestantes y en periodo de lactancia, pacientes con insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática  
Fuente: elaboración propia.

### 5.1.1.2 Alternativas de evaluación

Las alternativas de evaluación se definen de acuerdo con las líneas de tratamiento. La primera línea se centra en el uso de AINES, opioides en combinación con otros analgésicos y/o antiinflamatorios, salicilatos y derivados. La segunda línea contempla el uso de AINES (Oxicams, coxibs y otros). La comparación se realiza entre las mismas alternativas terapéuticas de cada grupo terapéutico (ver Tabla 15).

**Tabla 15. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico.**

| Línea de Tratamiento | Grupo farmacológico                                                             | Principio activo       |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Primera línea        | AINES - Derivados del ácido acético (Sistémicos)                                | Indometacina           |
|                      |                                                                                 | Diclofenaco            |
|                      |                                                                                 | Acemetacina            |
|                      |                                                                                 | Aceclofenaco           |
|                      | AINES - Oxicams                                                                 | Piroxicam              |
|                      |                                                                                 | Lornoxicam             |
|                      |                                                                                 | Meloxicam              |
|                      | AINES - Derivados del ácido propiónico (Sistémicos)                             | Ibuprofeno             |
|                      |                                                                                 | Naproxeno              |
|                      |                                                                                 | Ketoprofeno            |
|                      |                                                                                 | Oxaprozina             |
|                      |                                                                                 | Dexibuprofeno          |
|                      |                                                                                 | Dexketoprofeno         |
|                      |                                                                                 | Loxoprofeno            |
|                      | AINES - Fenamatos                                                               | Ácido mefenámico       |
|                      |                                                                                 | Ácido tolfenámico      |
|                      | AINES - Coxibs                                                                  | Celecoxib              |
|                      |                                                                                 | Etoricoxib             |
|                      | Otros AINES                                                                     | Nimesulida             |
| Segunda línea        | Opioides en combinación con otros analgésicos y/o antiinflamatorios no opioides | Codeína/Ibuprofeno     |
|                      |                                                                                 | Hidrocodona/Naproxeno  |
|                      |                                                                                 | Ácido acetilsalicílico |
|                      | AINES - Oxicams                                                                 | Meloxicam              |
|                      | Otros AINES                                                                     | Nimesulida             |
|                      | AINES – Coxibs                                                                  | Celecoxib              |
|                      |                                                                                 | Etoricoxib             |

Fuente: Elaboración propia.

### 5.1.1.3 Desenlaces

El dolor osteomuscular restringe frecuentemente el autocuidado e independencia del paciente, debido a la pérdida de movilidad, destreza y dolor (127). El padecimiento de alguna espondiloartropatía (128), AR, AM y LES está asociado con un impacto negativo en la calidad de vida del paciente, afectando principalmente su desempeño físico.

De acuerdo con las recomendaciones del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (118) dado que se espera que la calidad de vida del paciente se vea incrementada con el control del dolor y la recuperación de la funcionalidad física.



#### **5.1.1.4 Horizonte temporal y tasa de descuento**

La expectativa de vida de pacientes con LES es de 71 años, siendo la causa más común de muerte enfermedades cardiovasculares e infecciones (129). Con respecto a la AR la expectativa de vida alcanza los 73 años (130). Para los pacientes diagnósticos con AM la expectativa de vida no difiere de manera sustancial a las patologías anteriormente expuestas, pues la misma asciende a 75 años (131).

Si bien la expectativa de vida de los pacientes con estas patologías se encuentra entre 71 y 75 años, es necesario tener en cuenta las recomendaciones relacionadas con la prescripción de estos medicamentos. En este sentido, el análisis de los desenlaces se realiza para un periodo de corto plazo, entre 3 a 6 meses (132).

Dadas estas consideraciones, el horizonte temporal del modelo corresponde a un año. En consecuencia, en el caso base, no se emplea una tasa de descuento, pues el periodo de análisis es inferior a un año, tal y como lo recomienda el manual de evaluaciones económicas del IETS (118).

#### **5.1.1.5 Perspectiva**

La perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, que en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

### **5.1.2 Métodos de modelación**

Se adelantó la revisión de literatura de las evaluaciones económicas publicadas, con el fin de diseñar una propuesta del modelo analítico donde se refleja la historia natural de la enfermedad.

#### **5.1.2.1 Revisión sistemática de literatura económica**

En este informe se presenta la búsqueda de literatura de evaluaciones económicas. Las búsquedas se realizan en los repositorios bibliográficos de Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, International HTA Database (INAHTA), NICE, PubMed y Ovid (EMBASE y Medline), en las que se emplean términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías evaluadas. Se encontraron 537 referencias, de las que 61 son duplicados, quedando para selección por título y resumen 476 referencias. Una vez examinados el título y el resumen, los estudios se redujeron a 44 para selección por texto completo, de los cuales se tamizaron 11. En el anexo 9 Estrategias de búsqueda para la evaluación económica y Anexo 10 Figura 2 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de las evaluaciones económicas, se presentan los protocolos de búsqueda utilizados en cada repositorio y el flujograma PRISMA con la síntesis del proceso de selección, respectivamente en el documento adjunto de anexos.

Se identificaron e incluyeron 11 estudios de costo-efectividad y costo-utilidad en la revisión de evidencia económica sobre el dolor inflamatorio (126–136), todos ellos

relacionados con el tratamiento de esa clase de dolor y algunos de los distintos fármacos de comparación en el posicionamiento. Ningún estudio incluyó todos los comparadores incluidos en este posicionamiento terapéutico.

La mayoría de los estudios (cinco) fueron realizados para el Reino Unido (126,128,132–134) seguido por Noruega (135,136). Los demás estudios cubren países como Canadá (127), Hungría (129), España (130) y Estados Unidos (131).

En función de las condiciones de salud para las que los modelos fueron diseñados, la mayoría se plantearon para AR (126–129,131,133,136), seguido por osteoartritis (126–129,131,133) y finalmente para espondilitis anquilosante (132,134,135).

Los modelos considerados en la revisión de la literatura se caracterizan por tener perspectiva del tercer pagador y tres horizontes temporales de evaluación: de muy corto plazo, entre tres meses y un año (128–130,132,133,136), de largo plazo, esto es, es de 5 años con ciclos entre 1 y 3 meses (126,127) y de muy largo plazo, entre 30 años y la expectativa de vida del paciente (131,134,135).

Los estudios son de costo-efectividad de algunos COXIB, principalmente celecoxib y etoricoxib, con otros AINES clásicos en condiciones de salud como osteoartritis, AR y espondilitis anquilosante. Sin embargo, en dos estudios, se comparan distintos AINE (128,130).

Dentro de los estudios de largo plazo, los modelos son de tipo Markov. En términos generales, un paciente se puede encontrar en alguno de los siguientes estados, definidos de acuerdo con las siguientes características:

- Si se está utilizando o no un AINE.
- Si se está utilizando o no un medicamento inhibidor de bomba de protones.
- Si se ha experimentado o no un evento gastrointestinal en el pasado y cuál ha sido la seriedad de este.
- Si se ha experimentado o no un evento de infarto al miocardio en el pasado.
- Si se ha experimentado o no reducción del dolor y el nivel de dicha reducción, considerando que el dolor con el que los pacientes entran al modelo suele estratificarse en tres niveles: leve, moderado y severo, medidos en las escalas BASFI o BASDAI en algunos de ellos calidad de vida del paciente(131,134,135).

Para los estudios de corto plazo, algunos usaron técnicas de modelación de Markov (130,132) y otros árboles de decisiones (128,129,133,136). En términos generales, estos modelos comparten las características enunciadas en el párrafo anterior.

En síntesis, los resultados de los distintos estudios son muy variados y dependen de varios factores como la ausencia de todos los comparadores relevantes, que no se haya realizado una revisión sistemática de la evidencia para los resultados de eficacia, en algunos casos el papel de los efectos adversos no está claro en el modelo y en otros no está claro cómo se tuvo en cuenta la heterogeneidad y cómo



se agruparon los estudios, los distintos tipos de análisis de sensibilidad y los supuestos que sustentan los modelos, entre otros.

En este sentido, el estudio del Chen et al. de 2008 (126), uno de los más completos y robustos, presenta un modelo de Markov diseñado para ejecutarse en dos formas: la completa, que incluye un ciclo inicial de cambio de fármaco y la sencilla, que no tiene un ciclo inicial ni la opción de que el paciente cambie de AINES. En la versión completa, para el tratamiento de la AR y la osteoartritis el celecoxib en segunda línea (después de probar inicialmente el ibuprofeno) está dominado por la estrategia “No COX-2” (es decir, ibuprofeno seguido de diclofenaco, si es necesario) y está asociado tanto con un mayor costo como con un menor nivel de eficacia. El uso de celecoxib de primera línea es más prometedor porque el efecto incremental es positivo (aunque muy pequeño), pero el aumento del costo es considerable, lo que genera una RICE superior a GBP 130.000 por AVAC ganado.

Los medicamentos COX-2 que tienen RICE relacionados con el uso de primera línea que están por debajo de GBP 50.000 por AVAC son etoricoxib, meloxicam y Valdecoxib. Una estrategia de uso de segunda línea de medicamentos COX-2 parece muy poco atractiva en términos de costo efectividad para todos los medicamentos considerados. También se presentan resultados para pacientes de riesgo alto y riesgo promedio (126)

De los modelos de muy largo plazo el estudio de Spiegel et al. 2003 (131) realiza un análisis en términos de la cronicidad del dolor a lo largo de la expectativa de vida de pacientes con dolor crónico por artritis. Por medio de un árbol de decisión, los autores buscan determinar si el grado de reducción del riesgo de complicaciones gastrointestinales por los COXIB, compensa su mayor costo en comparación con un AINE genérico no selectivo, en pacientes con artritis crónica. El estudio concluye que la reducción del riesgo observada con los COXIB no compensa el aumento de los costos en comparación con los AINE no selectivos en el tratamiento de pacientes con riesgo promedio con artritis crónica. Sin embargo, los COXIB pueden proporcionar una relación de costo-efectividad incremental aceptable en el subgrupo de pacientes con antecedentes de úlceras hemorrágicas.

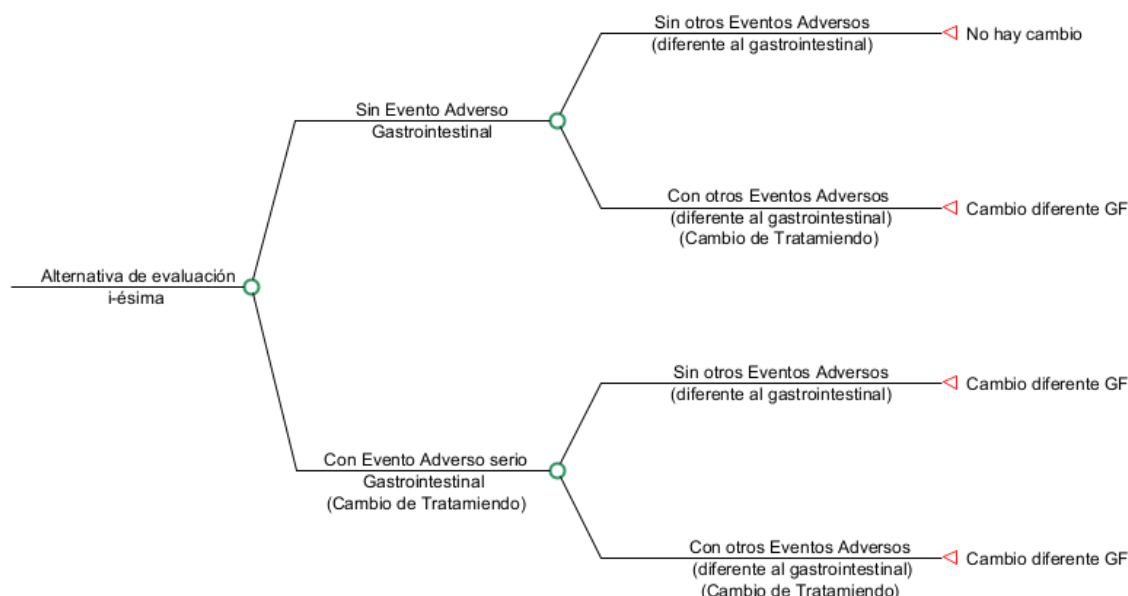
#### **5.1.2.2 Modelos de decisión**

Con base en los estudios mencionados anteriormente y considerando que la evidencia de efectividad de las alternativas terapéuticas en el posicionamiento terapéutico no muestra, en general, diferencias clínicamente significativas, el modelo se centra en el perfil de seguridad de las tecnologías bajo estudio. Esta es una característica frecuente en la modelación económica del tratamiento del dolor inflamatorio, es una estrategia usual para tratar con el hecho de que las distintas clases de AINES tienen efectividades clínicas similares y que la evidencia existente es limitada (126–136).

Teniendo en cuenta las limitaciones de la evidencia de efectividad y seguridad de las tecnologías en las distintas patologías que componen el universo de condiciones de salud que abarca el DCNO de origen inflamatorio, en la evaluación económica no se diferencia por condiciones específicas y se modela una condición de dolor inflamatorio general<sup>4</sup>. El modelo de decisión se presenta en la Figura 2.

El modelo es de tipo árbol de decisión en el que la población inicial, diagnosticada con DCNO de origen osteomuscular inflamatorio y mayores de 18 años, recibe dos líneas de tratamiento.

**Figura 2. Modelo de decisión**



Fuente: elaboración propia.

En la primera línea se estudian tres tipos de tratamiento. El primero está asociado con el uso de AINES derivados del ácido acético (diclofenaco y aceclofenaco) y los AINES derivados del ácido propiónico (naproxeno), el segundo con el uso de los AINES derivados del ácido propiónico (naproxeno, ibuprofeno y ketoprofeno) y el tercero con el uso de los AINES coxibs (celecoxib y etoricoxib). En la segunda línea se examina el uso de los AINES coxibs (celecoxib y etoricoxib). Estos medicamentos fueron los que, del conjunto total de tecnologías a evaluar en el posicionamiento, contaron con registro INVIMA y con evidencia de efectividad y seguridad.

Una vez se inicia el tratamiento pueden ocurrir dos eventos descritos como los primeros brazos del árbol de decisión: el paciente no presenta eventos adversos

4 En la literatura de evaluaciones económicas se suelen realizar estudios en los que se considera grupos reducidos de tecnologías y para una o dos condiciones de salud, por lo general aquellas más prevalentes, usualmente la artritis reumatoide y la osteoartritis (126–136).

gastrointestinales o el paciente presenta eventos adversos gastrointestinales serios. En cualquiera de estos casos pueden suceder dos cosas, que corresponden a las ramas subsiguientes del árbol de decisiones. La primera es que no se presenten otros eventos adversos diferentes al gastrointestinal, en cuyo caso el paciente sigue su curso con el tratamiento inicial y termina con el mismo. La segunda es que los eventos adversos gastrointestinales estén acompañados de otros eventos adversos diferentes en cuyo caso se hace necesario un cambio de tratamiento. El cambio de tratamiento consiste en pasar de un medicamento de un grupo farmacológico a otro de un grupo farmacológico diferente al cual pertenece el medicamento inicial.

En el modelo los eventos adversos gastrointestinales que se tienen en cuenta son una hemorragia o una perforación gastrointestinal y los no gastrointestinales son una toxicidad hepática y otros de carácter cardiovascular (infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardíaca).

El modelo tiene varios supuestos:

- Los eventos adversos individuales son independientes entre sí, incluidos los eventos adversos que llevan a la terminación del tratamiento. Es decir, experimentar un evento adverso A no condiciona la experiencia de otro evento adverso B.
- Se asume que la probabilidad de desarrollar un evento adverso es el máximo de las probabilidades de los diferentes eventos adversos. Con la escogencia de la máxima probabilidad se cubre la posibilidad de experimentar cualquiera de los eventos adversos considerados.
- Dada la estructura de árbol de decisión del modelo, no se consideran las interacciones temporales entre los distintos cursos de acción ni se modelan las interacciones entre pacientes o poblaciones de pacientes o entre los diferentes cursos de acción.

En los análisis de sensibilidad probabilísticos, los parámetros relacionados con la reducción del dolor y eventos adversos siguen una distribución  $Beta(\alpha, \beta)$  con:

$$\alpha = \frac{(1-P)P^2}{(Min-Max)/(2*1,96)^2} \text{ y } \beta = \frac{P(1-P)}{(Max-Min)/(2*1,96)^2} - \alpha$$

En relación con los costos de los diferentes eventos, estos siguen una distribución  $Triangular(Inf, Med, Sup)$ . En estas distribuciones,  $P$  indica el valor puntual que toma un parámetro,  $Min$  y  $Max$  corresponden a los valores mínimo y máximo que esos parámetros pueden tomar en la distribución beta.  $Inf$ ,  $Med$  y  $Sup$  corresponden a los valores inferior, medio y superior que los distintos costos pueden tomar y que entran en la distribución triangular.

### 5.1.3 Identificación, medición y valoración de los costos

Con el fin de determinar el costo de las alternativas de evaluación, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos lo que implicó

hacer una revisión de GPC, protocolos de atención, artículos de referencia y consulta a expertos clínicos.

En el cálculo de los costos unitarios se usaron las bases de datos principales que reportan información de precios/costos de medicamentos y procedimientos, a partir de bases de datos de SISMED y Suficiencia, respectivamente (138). Los métodos de cálculo de los precios o costos unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el Anexo 11.

A continuación, se presenta el proceso de valoración de los recursos del tratamiento farmacológico de las alternativas de evaluación y los eventos en salud asociados.

#### **5.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico**

En la Tabla 16 se presentan los costos unitarios de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) a partir del SISMED y su contraste con precio regulado o con precio de referencia de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM), los valores máximos de recobro/cobro (VMR) en la Resolución 3514 de 2019 y con los valores de presupuesto máximo en la nota técnica<sup>5</sup>. Se evidencia que los valores promedio de presupuesto máximo por UMC reportados en la nota técnica para el régimen contributivo son concordantes con los VMR de la Resolución 3514 de 2019 (para vigencia 2020), y por trazabilidad, se presentan los valores de VMR; sin embargo, la base del cálculo son los valores de presupuesto máximo de la nota técnica. En el Anexo 11 Metodología del cálculo de los costos unitarios de medicamentos y procedimientos (documento adjunto anexos) se detalla la metodología del cálculo de los precios.

En la Tabla 17 se presenta el costo del tratamiento farmacológico para cada grupo terapéutico, calculado a partir de las dosis reportadas en la sección 3.4."

<sup>5</sup> El precio establecido el mecanismo de presupuestos máximos se obtiene de la Nota Técnica Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir a las Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar – EOC, en la vigencia 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social (Tabla 18, página 213) y siguiendo con la normativa de presupuestos máximos de la Resolución 586/2021.

**Tabla 16. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de comparación**

| Principio activo      | F.F. / V.A.                                      | Unidad de Medida | Costo Unitario Inferior | Costo Unitario Medio | Costo Unitario Superior | Costo Unitario Regulado* | Costo Unitario VMR ** | Precio PM*** |
|-----------------------|--------------------------------------------------|------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| Indometacina          | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 2.9                  | \$ 3.0               | \$ 3.1                  | NR                       | \$ 3                  | \$ 3.2       |
| Diclofenaco           | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 1                    | \$ 1                 | \$ 1                    | NR                       | NR                    | NR           |
| Diclofenaco           | Sólidas orales de liberación modificada          | mg               | \$ 4.7                  | \$ 5.1               | \$ 5.7                  | NR                       | \$ 29                 | \$ 27.9      |
| Acemetacina           | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 25                   | \$ 25                | \$ 25                   | NR                       | \$ 46                 | \$ 46.2      |
| Aceclofenaco          | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 13                   | \$ 14                | \$ 19                   | NR                       | \$ 28                 | \$ 18.6      |
| Aceclofenaco          | Sólidas orales de liberación modificada          | mg               | \$ 22                   | \$ 24                | \$ 28                   | NR                       | \$ 28                 | \$ 25.7      |
| Piroxicam             | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 9                    | \$ 9                 | \$ 9                    | NR                       | \$ 10                 | \$ 10.4      |
| Lornoxicam            | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 344                  | \$ 344               | \$ 344                  | NR                       | \$ 400                | \$ 351.6     |
| Meloxicam             | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 258                  | \$ 260               | \$ 266                  | NR                       | \$ 8                  | \$ 7.5       |
| Ibuprofeno            | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 0                    | \$ 0                 | \$ 0                    | NR                       | \$ 0                  | NR           |
| Naproxeno             | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 1                    | \$ 1                 | \$ 1                    | NR                       | NR                    | NR           |
| Ketoprofeno           | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 1.31                 | \$ 1.40              | \$ 1.56                 | NR                       | \$ 1                  | \$ 1.2       |
| Ketoprofeno           | Sólidas orales de liberación modificada          | mg               | \$ 32.0                 | \$ 43.5              | \$ 67.3                 | NR                       | \$ 71                 | \$ 62.5      |
| Oxaprozina            | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 3                    | \$ 4                 | \$ 5                    | NR                       | \$ 5                  | \$ 4.7       |
| Dexibuprofeno         | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 4.5                  | \$ 4.7               | \$ 5.3                  | NR                       | NR                    | NR           |
| Dexketoprofeno        | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 64                   | \$ 76                | \$ 78                   | NR                       | \$ 83                 | NR           |
| Loxoprofeno           | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 11.5                 | \$ 32.7              | \$ 46.7                 | NR                       | NR                    | NR           |
| Ácido mefenámico      | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 0.4                  | \$ 0.4               | \$ 0.4                  | NR                       | NR                    | NR           |
| Ácido tolfenámico     | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 16                   | \$ 16                | \$ 17                   | NR                       | \$ 16                 | \$ 14.3      |
| Celecoxib             | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 1.64                 | \$ 1.92              | \$ 1.92                 | \$ 7                     | \$ 2                  | \$ 1.5       |
| Etoricoxib            | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 9                    | \$ 9                 | \$ 20                   | NR                       | \$ 31                 | \$ 24.7      |
| Nimesulida            | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 1.6                  | \$ 1.7               | \$ 2.1                  | NR                       | \$ 1                  | \$ 1.3       |
| Codeína/Ibuprofeno    | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 6                    | \$ 6                 | \$ 7                    | NR                       | \$ 6                  | \$ 4.8       |
| Hidrocodona/Naproxeno | Sólidas orales de liberación convencional normal | mg               | \$ 380.4                | \$ 380.4             | \$ 380.4                | NR                       | \$ 381                | \$ 376.0     |

| Principio activo       | F.F. / V.A.                                         | Unidad de Medida | Costo Unitario Inferior | Costo Unitario Medio | Costo Unitario Superior | Costo Unitario Regulado* | Costo Unitario VMR ** | Precio PM*** |
|------------------------|-----------------------------------------------------|------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|
| Ácido acetilsalicílico | Sólidas orales de liberación convencional normal    | mg               | \$ 1                    | \$ 1                 | \$ 1                    | NR                       | NR                    | NR           |
| Ácido acetilsalicílico | Sólidas orales de liberación convencional acelerada | mg               | \$ 2                    | \$ 2                 | \$ 2                    | NR                       | NR                    | NR           |
| Meloxicam              | Sólidas orales de liberación convencional normal    | mg               | \$ 258                  | \$ 260               | \$ 266                  | NR                       | \$ 8                  | \$ 7.5       |
| Nimesulida             | Sólidas orales de liberación convencional normal    | mg               | \$ 2                    | \$ 2                 | \$ 2                    | NR                       | \$ 1                  | \$ 1.3       |
| Celecoxib              | Sólidas orales de liberación convencional normal    | mg               | \$ 2                    | \$ 2                 | \$ 2                    | \$ 7                     | \$ 2                  | \$ 1.5       |
| Etoricoxib             | Sólidas orales de liberación convencional normal    | mg               | \$ 8.7                  | \$ 8.9               | \$ 19.9                 | NR                       | \$ 31                 | \$ 24.7      |

\*Circular 10/2020. \*\*Resolución 3514/2019. NR: No reporta. VMR: Valor Máximo de Recobro/cobro. Todos los costos unitarios son expresados en UMC.\*\*\* El valor unitario PM se obtuvo de la Nota Técnica Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir a las Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar – EOC, en la vigencia 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social (Tabla 18, página 213), siguiendo con la normativa de presupuestos máximos de la Resolución 586/2021.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SIMED.

**Tabla 17. Costo anual del tratamiento farmacológico para cada grupo terapéutico**

| Grupo terapéutico | Principio activo  | F.F. / V.A.                                      | Costo Total Inferior | Costo Total Medio | Costo Total Superior |
|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Primera línea     | Indometacina      | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 61.861            | \$ 64.381         | \$ 66.017            |
|                   | Diclofenaco       | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 9.873             | \$ 10.527         | \$ 13.624            |
|                   | Diclofenaco       | Sólidas orales de liberación modificada          | \$ 91.578            | \$ 99.252         | \$ 111.903           |
|                   | Acemetacina       | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 549.646           | \$ 549.646        | \$ 549.646           |
|                   | Aceclofenaco      | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 450.728           | \$ 493.223        | \$ 691.909           |
|                   | Aceclofenaco      | Sólidas orales de liberación modificada          | \$ 804.598           | \$ 873.539        | \$ 996.720           |
|                   | Piroxicam         | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 31.446            | \$ 31.446         | \$ 31.446            |
|                   | Lornoxicam        | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 660.000           | \$ 660.000        | \$ 660.000           |
|                   | Meloxicam         | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 13.886            | \$ 13.886         | \$ 13.886            |
|                   | Ibuprofeno        | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 5.098             | \$ 5.174          | \$ 5.207             |
|                   | Naproxeno         | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 120.046           | \$ 121.836        | \$ 122.947           |
|                   | Ketoprofeno       | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 29.170            | \$ 29.170         | \$ 29.170            |
|                   | Ketoprofeno       | Sólidas orales de liberación modificada          | \$ 1.153.526         | \$ 1.565.856      | \$ 2.421.989         |
|                   | Oxaprozina        | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 493.244           | \$ 556.204        | \$ 654.577           |
|                   | Dexibuprofeno     | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 696.947           | \$ 738.171        | \$ 833.126           |
|                   | Dexketoprofeno    | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 862.520           | \$ 1.032.542      | \$ 1.046.951         |
|                   | Ácido mefenámico  | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 50.931            | \$ 51.769         | \$ 52.901            |
|                   | Ácido tolfenámico | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 1.705.309         | \$ 1.705.309      | \$ 1.705.309         |
|                   | Celecoxib         | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 73.666            | \$ 73.666         | \$ 73.666            |
|                   | Etoricoxib        | Sólidas orales de liberación convencional normal | \$ 109.071           | \$ 111.947        | \$ 250.786           |

| Grupo terapéutico | Principio activo       | F.F. / V.A.                                         | Costo Total Inferior | Costo Total Medio | Costo Total Superior |
|-------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Segunda línea     | Nimesulida             | Sólidas orales de liberación convencional normal    | \$ 34.608            | \$ 34.608         | \$ 34.608            |
|                   | Codeína/Ibuprofeno     | Sólidas orales de liberación convencional normal    | \$ 883.987           | \$ 883.987        | \$ 883.987           |
|                   | Hidrocodona/Naproxeno  | Sólidas orales de liberación convencional normal    | \$ 1.369.440         | \$ 1.369.440      | \$ 1.369.440         |
|                   | Ácido acetilsalicílico | Sólidas orales de liberación convencional normal    | \$ 556.236           | \$ 556.236        | \$ 556.236           |
|                   | Ácido acetilsalicílico | Sólidas orales de liberación convencional acelerada | \$ 934.438           | \$ 934.438        | \$ 934.438           |
|                   | Meloxicam              | Sólidas orales de liberación convencional normal    | \$ 13.886            | \$ 13.886         | \$ 13.886            |
|                   | Nimesulida             | Sólidas orales de liberación convencional normal    | \$ 34.608            | \$ 34.608         | \$ 34.608            |
|                   | Celecoxib              | Sólidas orales de liberación convencional normal    | \$ 73.666            | \$ 73.666         | \$ 73.666            |
|                   | Etoricoxib             | Sólidas orales de liberación convencional normal    | \$ 109.071           | \$ 111.947        | \$ 250.786           |

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del SIMED, los precios regulados y el valor máximo de recobro/cobro.

### 5.1.3.2 Costos de los eventos en salud

Los costos de los eventos en salud se construyeron mediante la metodología de micro costeo. La fuente de la construcción del caso tipo fue la consulta a los expertos clínicos que hicieron parte del grupo desarrollador y estos fueron presentados a los expertos que participaron en el tercer panel de validación insumos de la evaluación económica.

Se estimaron los costos de aquellos eventos en salud que representan un impacto significativo en los resultados y que son diferenciales entre cada una de las alternativas de comparación. En relación con los eventos en salud, se tuvieron en cuenta los asociados a los perfiles de seguridad de los medicamentos, puesto que no se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes en términos de efectividad (ver sección 4).

Se identificaron como eventos en salud, clínica y económicamente relevantes, la perforación, úlcera o sangrado gastrointestinal, el infarto agudo al miocardio (que incluyó el manejo posterior en el primer año), la insuficiencia cardíaca y la toxicidad hepática. Los costos de los eventos en salud se construyeron para un periodo anual. En la Tabla 18 se presenta el resumen de los costos de los eventos en salud y el detalle se reporta en el Anexo 12 Costo detallado de los eventos en salud, en el documento adjunto de anexos. Los eventos en salud no serios no son generadores de costos, por lo que no se incluyeron en el análisis.

**Tabla 18. Costo anual de los eventos en salud**

| Evento en salud              | Costo Total Inferior | Costo Total Medio | Costo Total Superior |
|------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
| Hemorragia gastrointestinal  | \$ 3.772.639         | \$ 7.609.065      | \$ 15.785.716        |
| Perforación gastrointestinal | \$ 4.054.223         | \$ 8.189.321      | \$ 17.009.416        |
| Infarto agudo al miocardio   | \$ 5.168.631         | \$ 8.082.422      | \$ 17.454.175        |
| Post – IAM primer año        | \$ 2.751.163         | \$ 3.131.781      | \$ 5.143.682         |
| Insuficiencia cardíaca       | \$ 25.267.018        | \$ 29.946.056     | \$ 50.587.182        |
| Toxicidad hepática           | \$ 419.501           | \$ 492.270        | \$ 666.158           |

Fuente: elaboración propia.

### 5.1.4 Probabilidades de transición

De acuerdo con el modelo de decisión (Figura 2), en primer lugar se requieren las probabilidades relacionadas con la ocurrencia de eventos adversos gastrointestinales vinculados con hemorragia y perforación gastrointestinal y aquellos otros que son serios en relación a otros sistemas; en segundo lugar, se buscaron las probabilidades de los demás eventos adversos que se tienen en cuenta en el posicionamiento, infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca y toxicidad hepática. Estas probabilidades se obtuvieron de la RSL y los estudios



primarios identificados en ellas, de acuerdo con los resultados presentados en la evaluación de efectividad y seguridad (ver sección 4.2).

Teniendo en cuenta que los estudios primarios ofrecen información limitada sobre los eventos adversos de los distintos medicamentos y para las diferentes condiciones de salud, se realizó una consulta adicional sobre las alertas emitidas por las agencias sanitarias que son de referencia para Colombia<sup>6</sup>, con el fin de determinar las probabilidades de ocurrencia de los eventos adversos de interés en la evaluación económica.

Las probabilidades que alimentan el modelo se presentan en la Tabla 19. La tabla presenta el naproxeno dos veces debido a que, como se verá más adelante, de las tecnologías analizadas naproxeno tiene evidencia para el análisis económico con base en el modelo que se presentó en la Figura 2. En la cual se observa que hay tres grupos de comparación: el grupo 1, compuesto por diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno; el grupo 2 que contiene naproxeno, ibuprofeno y ketoprofeno y el grupo 3 de los AINES coxibs con celecoxib y etoricoxib.

**Tabla 19. Probabilidades asociadas a los eventos adversos**

| Estado de salud           | Media   | LI      | LS      |
|---------------------------|---------|---------|---------|
| <b>Gastrointestinales</b> |         |         |         |
| Aceclofenaco              | 0,06528 | 0,01757 | 0,11299 |
| Diclofenaco               | 0,10533 | 0,04604 | 0,16461 |
| Naproxeno Grupo 1         | 0,06581 | 0,01792 | 0,11369 |
| Naproxeno Grupo 2         | 0,06581 | 0,01792 | 0,11369 |
| Ibuprofeno                | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| Ketoprofeno               | 0,07360 | 0,02317 | 0,12402 |
| Celecoxib                 | 0,04552 | 0,00526 | 0,08577 |
| Etoricoxib                | 0,08602 | 0,03187 | 0,14017 |
| <b>Cardiovasculares</b>   |         |         |         |
| Aceclofenaco              | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| Diclofenaco               | 0,00649 | 0,00000 | 0,02201 |
| Naproxeno Grupo 1         | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| Naproxeno Grupo 2         | 0,00000 | 0,00000 | 0,00012 |
| Ibuprofeno                | 0,00000 | 0,00000 | 0,00025 |
| Ketoprofeno               | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| Celecoxib                 | 0,00139 | 0,00000 | 0,00857 |
| Etoricoxib                | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| <b>Hepáticos</b>          |         |         |         |
| Aceclofenaco              | 0,01124 | 0,00000 | 0,03159 |
| Diclofenaco               | 0,01307 | 0,00000 | 0,03501 |
| Naproxeno Grupo 1         | 0,03519 | 0,00000 | 0,07078 |
| Naproxeno Grupo 2         | 0,00359 | 0,00000 | 0,01513 |
| Ibuprofeno                | 0,00563 | 0,00000 | 0,02007 |
| Ketoprofeno               | 0,00563 | 0,00000 | 0,02007 |
| Celecoxib                 | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |
| Etoricoxib                | 0,00000 | 0,00000 | 0,00000 |

6 Las agencias sanitarias consultadas fueron Colombia: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Brasil: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Estados Unidos: Food and Drug Administration (FDA), Europa: European Medicines Agency (EMA), España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Reino Unido: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

LI: límite inferior, LS: límite superior. Los límites inferior y superior corresponden al intervalo de confianza al 95% de la estimación puntual de la media.

Fuente: elaboración propia.

### 5.1.5 Desenlaces y valoración

Para incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud, y siguiendo la recomendación del manual metodológico (118), se propuso emplear los AVAC que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada.

Con el propósito de obtener las ponderaciones de utilidad, el grupo desarrollador del posicionamiento estudió las diferentes ponderaciones de utilidad reportadas por los estudios tamizados en la revisión sistemática de evaluaciones económicas. Con base en dicho estudio, se consideró que las ponderaciones de utilidad más apropiadas para los eventos adversos relacionados con perforación, úlcera o sangrado gastrointestinal, tanto en manejo ambulatorio como hospitalario, son las utilizadas por el estudio de Maetzel et al 2003 (127), que también son las utilizadas por Chen et al. 2008 (126) en una revisión sistemática y evaluación económica de etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib y lumiracoxib en osteoartritis y en artritis reumatoidea.

También se realizó una búsqueda en la base de datos del *CEA Registry* de la Universidad de Tufts, en la cual se encontraron ponderaciones de utilidad basadas en preferencias para cada uno de los eventos adversos, para los cuales no se obtuvo ningún resultado en la búsqueda primaria. Los términos buscados fueron: “*hepatic toxicity*”, “*acute myocardial infarction*” y “*heart failure*”, con el fin de obtener los AVAC relacionados con la toxicidad hepática, infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva respectivamente.

Los hallazgos de la revisión sobre las ponderaciones de utilidad fueron validados con expertos clínicos en el tercer panel de expertos el 11 de octubre de 2021. Las ponderaciones de utilidad empleadas en la evaluación económica se presentan en la Tabla 20.

**Tabla 20. Ponderaciones de utilidad**

| Estado de salud                                                       | Media | LI    | LS    | Fuente                             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|------------------------------------|
| Perforación, úlcera o sangrado gastrointestinal (manejo ambulatorio)  | 0,312 | 0,184 | 0,440 | Maetzel 2003 (127)                 |
| Perforación, úlcera o sangrado gastrointestinal (manejo hospitalario) | 0,380 | 0,320 | 0,448 |                                    |
| Infarto agudo al miocardio                                            | 0,640 | 0,512 | 0,768 | Sullivan et al. 2006 (139)         |
| Insuficiencia cardíaca                                                | 0,700 | 0,560 | 0,840 | Luengo-Fernández et al. 2013 (140) |
| Toxicidad hepática                                                    | 0,760 | 0,720 | 0,800 | McLernon et al. 2008(141)          |
| Sin eventos adversos                                                  | 0,688 | 0,636 | 0,740 | Maetzel 2003 (127)                 |

Fuente: elaboración propia.

### 5.1.6 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. Con una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo-efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad ( $\lambda$ ). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la  $RICE < \lambda$  (70).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso de que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (71). Para el año 2020 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$ 19.910.146 millones, lo que implica un umbral de costo-efectividad de \$ 59.730.438 (tomándolo como 3 veces el PIB per cápita) (72).

Por su parte, el marco del beneficio monetario neto (BMN) permite reordenar la regla de decisión de costo-efectividad utilizando el valor umbral, cuando se tiene más de dos alternativas de evaluación, de la siguiente manera:  $BMN = \lambda \times \text{total de AVAC} - \text{costos totales}$ . La regla de decisión se convierte entonces en la maximización el BMN: la estrategia con el mayor BMN medio es la opción más costo-efectiva.

Además de los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos mediante simulaciones de Monte Carlo de una cohorte de 1000 pacientes y los resultados se presentan en términos de un gráfico de dispersión y la curva de aceptabilidad, como se mencionó anteriormente, para este análisis se usó la distribución beta para los valores de probabilidades y ponderaciones de utilidad y la distribución triangular para los costos, cuyos parámetros se ilustraron en las secciones anteriores.

Todas las estimaciones se realizaron en el programa R versión 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Específicamente, se usó la aplicación de los modelos a través del entorno y lenguaje de programación con enfoque estadístico Microsoft R Open versión 4.0.2, con el uso del paquete *Heemod* versión 0.14.4 este paquete es especializado para ejecutar modelos desarrollados en evaluaciones económicas en salud.

## 5.2 Resultados

### 5.2.1 Caso base

Con el fin de llevar a cabo las comparaciones entre las diferentes tecnologías de los grupos terapéuticos, se realizó la estandarización de la información recolectada, cuyos resultados se usan para la modelación, teniendo en cuenta los insumos de los costos de los tratamientos farmacológicos, las probabilidades de transición y las ponderaciones de utilidad cuando se hace necesario.

Con base en lo anterior, para la evaluación económica se tienen dos grupos de resultados. De una parte, están aquellas tecnologías de las que no se dispone evidencia y cualquier decisión relacionada a su posicionamiento terapéutico, dependerá principalmente de los costos totales anuales de los tratamientos farmacológicos. De otra parte, el análisis económico en el posicionamiento de las tecnologías tiene en cuenta tres grupos de comparación: el compuesto por diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno; el que contiene naproxeno, ibuprofeno y ketoprofeno y el de los AINES coxibs con celecoxib y etoricoxib. A continuación, se presenta los resultados para cada uno de ellos.

#### 5.2.1.1 Grupo 1: diclofenaco, naproxeno y aceclofenaco

Los resultados del caso base muestran que diclofenaco es la opción costo-efectiva, mientras que aceclofenaco es una opción dominada, pues tiene mayores costos y un perfil de riesgos, medidos en AVAC, ligeramente menor que naproxeno (Tabla 21). Este último, si bien es superior a diclofenaco en términos de AVAC, tiene una RICE que no la hace costo-efectiva, pues está encima del umbral de tres PIB per cápita, aun cuando dentro del perfil de costos de naproxeno, a diferencia con diclofenaco, no se encuentran los eventos adversos de tipo cardiovascular.

**Tabla 21. Resultados del grupo 1: análisis incremental**

| Estrategia   | Costos       | AVAC  | Δ Costos     | Δ AVAC | RICE          | Referencia  | Alternativa CE |
|--------------|--------------|-------|--------------|--------|---------------|-------------|----------------|
| Diclofenaco  | \$ 228.127   | 0,652 |              |        |               |             | Si             |
| Naproxeno    | \$ 1.458.037 | 0,668 | \$ 1.229.910 | 0,015  | \$ 78.276.403 | Diclofenaco | No             |
| Aceclofenaco | \$ 4.995.110 | 0,666 | \$ 3.537.074 | -0,001 | Dominada      | Naproxeno   | No             |

Fuente: elaboración propia.

Desde la óptica del marco del BMN (ver Tabla 22), diclofenaco es la alternativa de mayor BMN frente a las demás opciones, seguida por naproxeno y aceclofenaco. Desde la perspectiva del análisis económico de evaluación de tecnologías, la posición de los fármacos en este grupo es: primero diclofenaco, segundo naproxeno y tercero aceclofenaco.

**Tabla 22. Resultados grupo 1: análisis del beneficio monetario neto**

| Estrategia   | BMN           | Posición |
|--------------|---------------|----------|
| Diclofenaco  | \$ 12.620.339 | 1        |
| Naproxeno    | \$ 11.699.894 | 2        |
| Aceclofenaco | \$ 8.131.129  | 3        |

Fuente: elaboración propia.

### 5.2.1.2 Grupo 2: ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno

En este grupo de tecnologías, la alternativa costo-efectiva es ibuprofeno, que es una estrategia dominante respecto de todas las demás, pues tiene costos inferiores a ketoprofeno y naproxeno, que van acompañados de un perfil de seguridad con mayor valoración en función de la calidad de vida (ver Tabla 23). Por su parte, naproxeno si bien tiene un RICE favorable, no es la opción costo-efectiva, pues sus costos son sustancialmente mayores a los de ibuprofeno. Finalmente, ketoprofeno es una opción dominada por ibuprofeno, pues tiene mayores costos y menores niveles de AVAC.

**Tabla 23. Resultados del grupo 2: análisis incremental**

| Estrategia  | Costos esperados | AVAC esperados | Δ Costos   | Δ AVAC  | RICE      | Referencia  | Alternativa CE |
|-------------|------------------|----------------|------------|---------|-----------|-------------|----------------|
| Ibuprofeno  | \$ 35.145        | 0,688          |            |         |           |             | Si             |
| Ketoprofeno | \$ 728.017       | 0,663          | \$ 692.872 | - 0,025 | Dominada  | Ibuprofeno  | No             |
| Naproxeno   | \$ 768.927       | 0,684          | \$ 40.910  | 0,020   | 1.957.355 | Ketoprofeno | No             |

Fuente: elaboración propia.

En concordancia con el análisis incremental, el BMN de ibuprofeno es superior al de naproxeno y ketoprofeno. De acuerdo con el criterio del BMN, el ordenamiento de las alternativas de comparación en este grupo viene dado por: primero ibuprofeno, segundo naproxeno y tercero ketoprofeno (Tabla 25).

**Tabla 24. Resultados grupo 2: análisis del beneficio monetario neto**

| Estrategia  | BMN           | Posición |
|-------------|---------------|----------|
| Ibuprofeno  | \$ 13.523.401 | 1        |
| Ketoprofeno | \$ 12.334.081 | 3        |
| Naproxeno   | \$ 12.704.825 | 2        |

Fuente: elaboración propia.

### 5.2.1.3 Grupo 3: celecoxib y etoricoxib

En la comparación entre los ANIES coxibs, celecoxib es claramente una alternativa que domina etoricoxib pues tiene costos menores y AVAC mayores y, por lo tanto, es la opción costo-efectiva. Así mismo, celecoxib genera un BMN mayor que etoricoxib (ver Tabla 25 y Tabla 26). En este grupo la posición viene dada primero por celecoxib y segundo por etoricoxib.

**Tabla 25. Resultados del grupo 3: análisis incremental**

| Estrategia | Costos esperados | AVAC esperados | Δ Costos   | Δ AVAC   | RICE     | Referencia | Alternativa CE |
|------------|------------------|----------------|------------|----------|----------|------------|----------------|
| Celecoxib  | \$ 961.772       | 0,672          |            |          |          |            | Si             |
| Etoricoxib | \$ 1.474.079     | 0,346          | \$ 512.307 | - 0,3264 | Dominada | Celecoxib  | No             |

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 26. Resultados grupo 3: análisis del beneficio monetario neto**

| Estrategia | BMN           | Posición |
|------------|---------------|----------|
| Celecoxib  | \$ 12.281.751 | 1        |
| Etoricoxib | \$ 5.340.609  | 2        |

Fuente: elaboración propia.

## 5.2.2 Análisis de sensibilidad

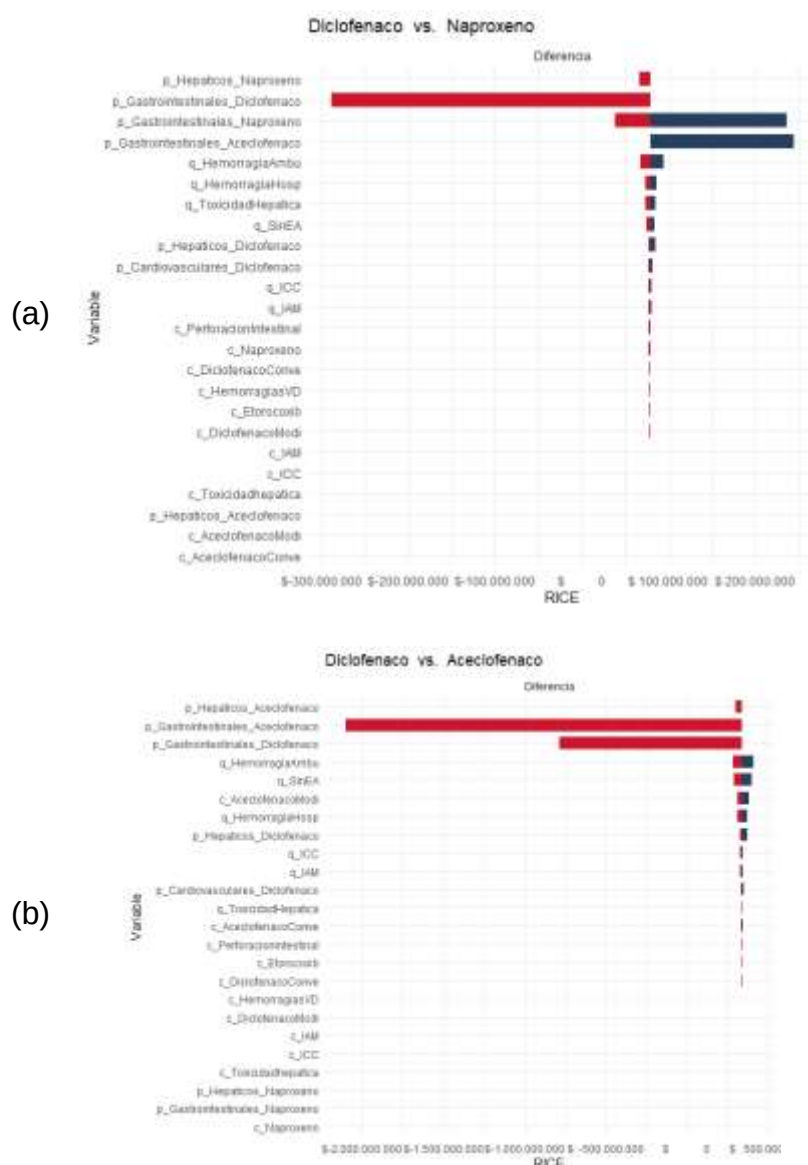
En lo que respecta a los análisis de sensibilidad, estos se basan en las variaciones de los parámetros y la simulación de los valores de costos y AVAC generados a partir de 1000 simulaciones que alimentan los modelos en cada grupo.

### 5.2.2.1 Grupo 1: diclofenaco, naproxeno y aceclofenaco

El análisis de sensibilidad determinístico muestra que, variaciones en los parámetros asociados a las probabilidades de ocurrencia de los distintos eventos adversos gastrointestinales, son las que más aportan a la incertidumbre de los resultados del grupo 1, confirmando que una variable relevante en estas tecnologías es el perfil de seguridad. Caso contrario ocurre con los costos del tratamiento

farmacológico, los cuales no influyen en las variaciones de los resultados en términos de la RICE entre las alternativas de estudio. Así, la mayor incertidumbre en los resultados de costo-efectividad en la comparación entre diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno están asociados a los eventos adversos gastrointestinales (ver Figura 3).

**Figura 3. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado**



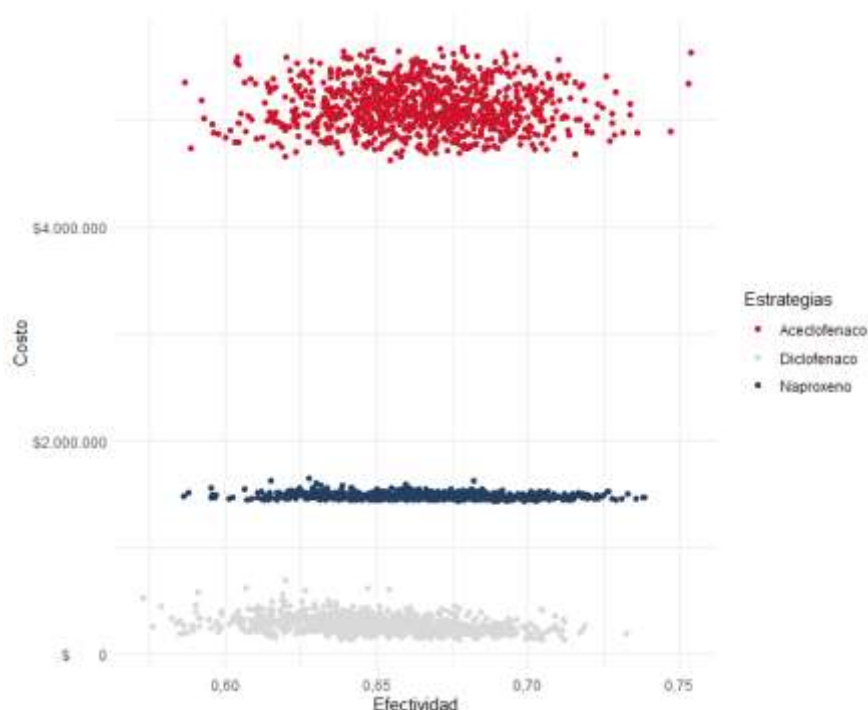
Fuente: elaboración propia.

De otra parte, se observa en la Figura 4 que para las tres tecnologías bajo comparación la dispersión de las simulaciones de efectividad es la misma, pues la



nube de puntos cubre todo el eje horizontal. En cambio, las diferencias en costos son nítidas: las simulaciones muestran una clara estratificación entre diclofenaco en la parte baja, naproxeno en la parte media y aceclofenaco en la parte alta del eje de costos. Es de notar también que la dispersión de los costos es diferencial, la más baja para naproxeno, seguida por diclofenaco y por aceclofenaco, cuya nube de puntos es la más extendida. Así, son más las diferencias en costos las subyacen a los resultados de costo-efectividad que las atribuibles a diferencias en la calidad de vida asociada al perfil de seguridad de las tres tecnologías.

**Figura 4. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión**

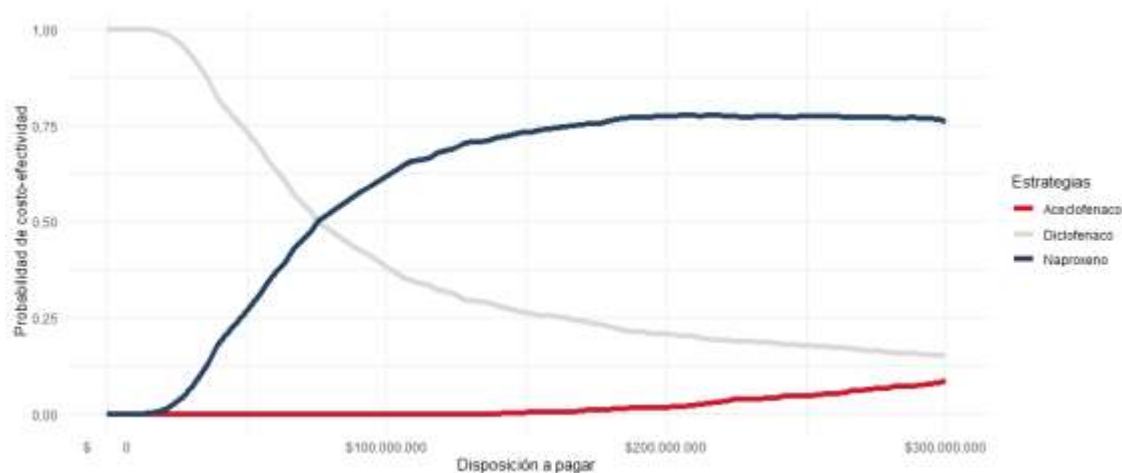


Fuente: elaboración propia.

En cuanto a las curvas de aceptabilidad (ver Figura 5), para un umbral de disponibilidad a pagar de tres veces el PIB per cápita, la probabilidad de que diclofenaco sea costo-efectiva supera a las probabilidades de que también naproxeno y aceclofenaco también lo sean. En efecto, a un umbral de tres veces el PIB per cápita, diclofenaco tiene una probabilidad de más del 60% de ser la alternativa costo efectiva. No obstante, conforme crece la disponibilidad a pagar del SGSSS en Colombia, la probabilidad de que diclofenaco sea costo-efectiva decrece mientras que la de naproxeno crece, mostrando que las dos tecnologías pueden ser sustitutos cercanos.



**Figura 5. Análisis de sensibilidad probabilístico: curva de aceptabilidad**



Fuente: elaboración propia.

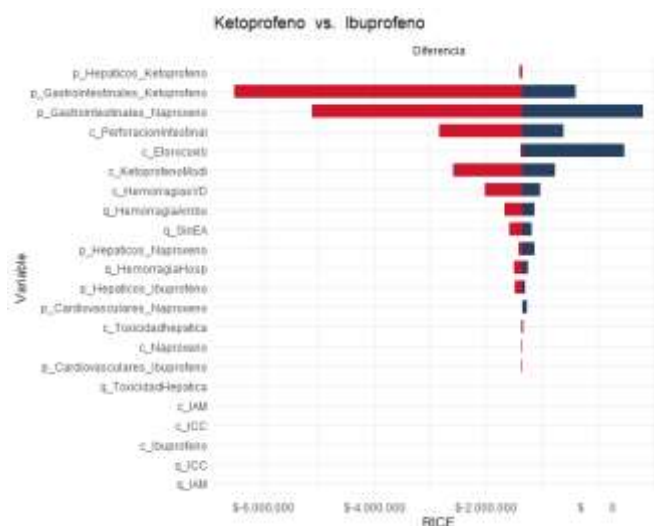
### 5.2.2.2 Grupo 2: ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno

En el grupo 2, las variaciones en las probabilidades de ocurrencia de los eventos adversos, en los costos de su manejo y en el efecto de los eventos adversos en la calidad de vida de los pacientes son los parámetros con mayor aporte a la incertidumbre en los resultados (ver Figura 6 a y b). Los cambios son más acentuados en ketoprofeno y naproxeno que en ibuprofeno.

**Figura 6. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado**



(b)

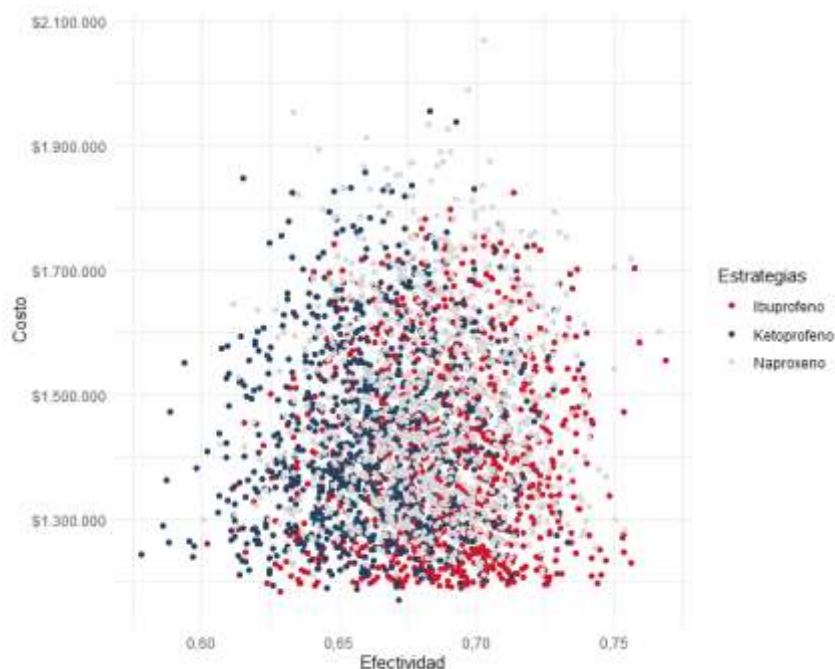


Fuente: elaboración propia.

En relación con el análisis de sensibilidad probabilístico, la gran dispersión muestra la importante variación en los costos y en los AVAC generados para los fármacos individuales a lo largo de las simulaciones, lo que refleja la incertidumbre y la heterogeneidad en torno a los datos de efectividad y de costos.

Esta variación se muestra en la Figura 7, un gráfico de dispersión en el que ibuprofeno apenas se distingue como la estrategia de mejores resultados de efectividad y menores costos en las distintas simulaciones respecto de las demás estrategias, aunque es discernible la nube de puntos de ibuprofeno más hacia abajo y a la derecha del plano de costo-efectividad que las nubes de puntos de los otros fármacos.

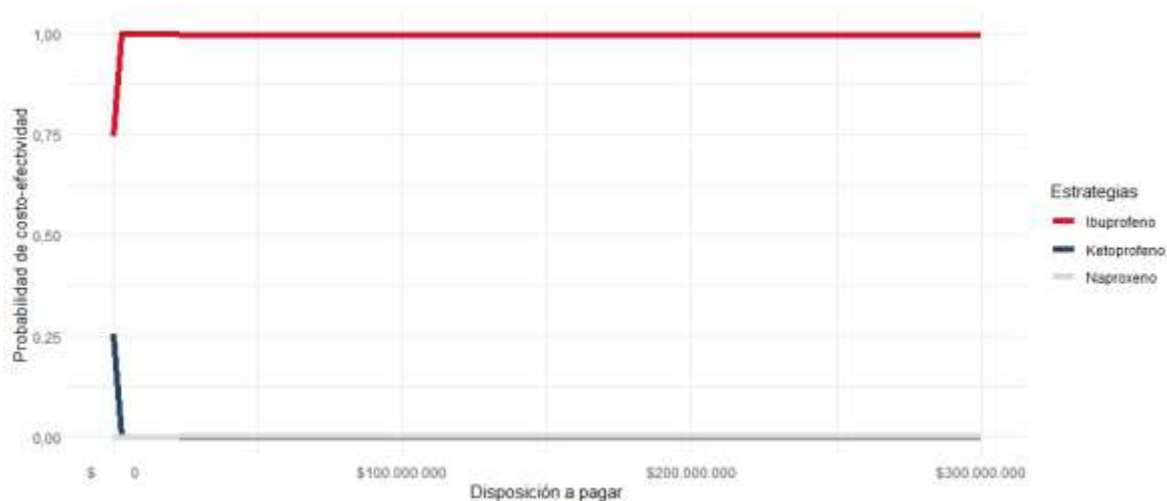
**Figura 7. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión**



Fuente: elaboración propia.

Por su parte, dados los bajos costos de ibuprofeno respecto de las otras alternativas, variaciones incrementales de la disponibilidad a pagar descartan a ketoprofeno y a naproxeno como opciones costo-efectivas, por lo que la única alternativa que es realmente costo-efectiva es ibuprofeno, tal como se muestra en la Figura 8.

**Figura 8. Análisis de sensibilidad probabilístico: curva de aceptabilidad**

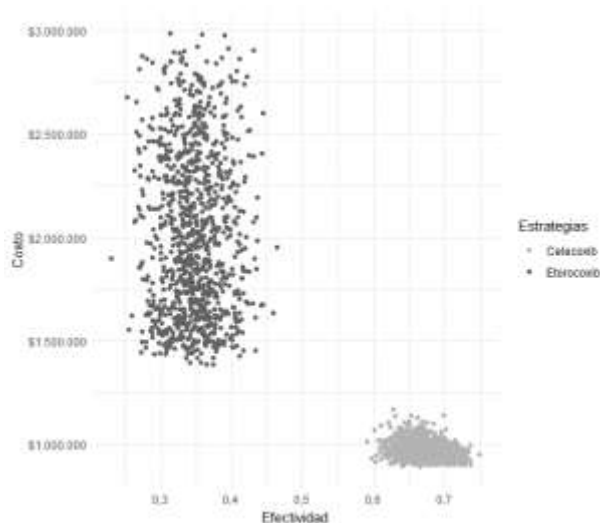


Fuente: elaboración propia.

### 5.2.2.3 Grupo 3: celecoxib y etoricoxib

El análisis de sensibilidad probabilístico confirma la dominancia de celecoxib sobre etoricoxib. Las 1000 simulaciones del modelo muestran que celecoxib tiene costos y AVAC no sólo superiores a etoricoxib, sino también más concentrados, de manera que la incertidumbre asociada a los resultados obtenidos por celecoxib es menor a la de etoricoxib, como es patente en la Figura 9.

**Figura 9. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión**



Fuente: elaboración propia.

### 5.2.3 Conclusiones y discusión

De un total de 25 tecnologías para posicionar en DCNO de origen osteomuscular inflamatorio se obtuvo evidencia de efectividad y seguridad de siete principios activos en tres grupos para conducir el análisis económico de posicionamiento terapéutico: el grupo 1 el compuesto por diclofenaco, aceclofenaco y naproxeno; el grupo 2 que contiene naproxeno, ibuprofeno y ketoprofeno y el grupo 3 de los AINES coxibs con celecoxib y etoricoxib.

En el primer grupo la opción costo-efectiva fue diclofenaco, en el segundo ibuprofeno y en el tercero celecoxib, medicamentos que ocupan la primera posición de acuerdo con el análisis económico de evaluación realizado. Las posiciones de los distintos fármacos se presentan en la Tabla 27.

**Tabla 27. Posiciones de los medicamentos evaluados según el análisis económico**

| Estrategias    | Posición |
|----------------|----------|
| <b>Grupo 1</b> |          |
| Diclofenaco    | 1        |
| Naproxeno      | 2        |
| Aceclofenaco   | 3        |
| <b>Grupo 2</b> |          |
| Ibuprofeno     | 1        |
| Naproxeno      | 2        |
| Ketoprofeno    | 3        |
| <b>Grupo 3</b> |          |
| Celecoxib      | 1        |
| Etoricoxib     | 2        |

Fuente: elaboración propia.

Estos resultados contrastan con otros estudios de costo-efectividad. Por ejemplo, para el sistema de salud británico se evaluaron el tratamiento del dolor en los pacientes con espondilitis anquilosante con etoricoxib, celecoxib, diclofenaco o naproxeno, encontrando que hubo una probabilidad superior al 98% de que el tratamiento con etoricoxib diera lugar a mayores AVAC que las demás intervenciones (134). De manera semejante, etoricoxib es una terapia costo-efectiva frente a AINES no selectivos para el control del dolor en este grupo de pacientes, desde la perspectiva del NHS del Reino Unido (132).

De otra parte, cuando se trata de examinar la costo-efectividad de los AINE selectivos de la COX-2: celecoxib, etodolac, meloxicam, etoricoxib, valdecoxib y lumiracoxib, entre otros, con los AINE no selectivos en el tratamiento del dolor en los casos de osteoartritis o artritis reumatoide desde una perspectiva del tercer pagador, los resultados de las evaluaciones económicas publicadas sobre los AINE selectivos y no selectivos de la COX-2 son muy variables. Algunos análisis sugieren un predominio y, por lo tanto, apoyan el uso generalizado de los AINE selectivos de la COX-2, mientras que otros informan de RICE muy elevados y concluyen que el uso de los AINE selectivos de la COX-2 no puede considerarse un uso adecuado de los recursos sanitarios. Por ejemplo, la reducción del riesgo observada con los coxibs no compensa el aumento de los costos en comparación con los AINE no selectivos en el control del dolor en los pacientes de riesgo promedio con artritis crónica (131). En cualquier caso, los resultados están mediados por la incertidumbre en los datos de efectividad y seguridad y por el hecho de que las distintas clases de AINE tienden a diferenciarse sobre la base de diferencias en sus perfiles de efectos adversos, más que por diferencias en su efectividad, lo que se traduce en incertidumbre en las estimaciones de costo-efectividad y, por lo tanto, en incertidumbre en la decisión (126,127,129,132,135).

A esto se agrega que los estudios de costo-efectividad de los distintos AINE evalúan el uso de estos medicamentos acompañados de inhibidores de la bomba de protones o misoprostol, estrategias que están fuera del alcance del posicionamiento terapéutico. Por último, cabe precisar que los AINE pueden proporcionar relaciones de costo-efectividad incremental aceptable en subgrupos de pacientes, como quienes tienen alto riesgo de sangrado por antecedente de úlcera hemorrágica.

## 6 Valoración del posicionamiento terapéutico

### 6.1 Metodología

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 09 de noviembre del 2021 a través de la plataforma, ej. zoom. Los participantes recibieron previamente una síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y a la evaluación económica, los cuales fueron presentados durante la sesión durante la cual se aclararon, además, dudas con respecto a estos datos.

#### 6.1.1 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos especialistas en medicina interna y reumatología, en medicina física y rehabilitación, en medicina del dolor y cuidados paliativos (cuatro especialistas), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un ingeniero matemático). En el documento adjunto se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

#### 6.1.2 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación de los grupos terapéuticos a posicionar.
2. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
3. Presentación de alertas sanitarias.
4. Presentación de los resultados de la evaluación económica
5. Presentación de propuesta preliminar de posicionamiento y discusión.
6. Votación.
7. Revisión de los resultados de la votación.
8. Análisis de consideraciones adicionales.

La información correspondiente a los puntos 1 a 4 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 4 y 5).

### 6.1.3 Votación

Este ejercicio se realizó de manera anónima: los expertos recibieron un enlace a dos formularios en google docs en los cuales asignaron la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico (Figura 10). La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

**Figura 10. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.**

The figure shows two screenshots of Google Forms used for voting. The left form is titled 'D Inflamatorio primera línea' and the right form is titled 'D Inflamatorio segunda línea'. Both forms include a section for 'Dolor inflamatorio' with a table of radio buttons for ranking various treatments from 1 to 10. The left form lists 10 treatments: Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenaco, Metoprolol, Paracetamol, Etoricoxib, Celecoxib, Meloxicam, Tramadol, and Acetaminofen. The right form lists 3 treatments: Ibuprofeno, Celecoxib, and Meloxicam.

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (1). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno

de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (162), Saari (163), Dummett (164), García y Martínez (165,166), entre otros.

### 6.1.4 Resultados

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación se presentan a continuación en tabla 28 y 29.

**Tabla 28. Resultados votación posicionamiento del tratamiento farmacológico en primera línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio.**

| Tecnología   | Experto 1   | Experto 2   | Experto 3   | Experto 4   | Puntuación |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Naproxeno    | Posición 1  | Posición 2  | Posición 2  | Posición 3  | 8          |
| Ibuprofeno   | Posición 3  | Posición 1  | Posición 4  | Posición 1  | 9          |
| Diclofenaco  | Posición 2  | Posición 3  | Posición 5  | Posición 2  | 12         |
| Meloxicam    | Posición 4  | Posición 9  | Posición 3  | Posición 7  | 23         |
| Ketoprofeno  | Posición 5  | Posición 4  | Posición 6  | Posición 6  | 21         |
| Etoricoxib   | Posición 6  | Posición 5  | Posición 7  | Posición 5  | 23         |
| Celecoxib    | Posición 7  | Posición 6  | Posición 1  | Posición 4  | 18         |
| Piroxicam    | Posición 9  | Posición 10 | Posición 8  | Posición 8  | 35         |
| Oxaprozina   | Posición 10 | Posición 8  | Posición 9  | Posición 9  | 36         |
| Aceclofenaco | Posición 8  | Posición 7  | Posición 10 | Posición 10 | 35         |

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 29. Resultados votación posicionamiento del tratamiento farmacológico de segunda línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio.**

| Tecnología | Experto 1  | Experto 2  | Experto 3  | Experto 4  | Puntuación |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Etoricoxib | Posición 1 | Posición 2 | Posición 1 | Posición 3 | 7          |
| Celecoxib  | Posición 2 | Posición 1 | Posición 2 | Posición 1 | 6          |
| Meloxicam  | Posición 3 | Posición 3 | Posición 3 | Posición 2 | 11         |

Fuente: elaboración propia.

### 6.1.5 Discusión

El dolor crónico de origen osteomuscular inflamatorio es el síntoma cardinal de múltiples enfermedades reumatológicas, el cual, genera un impacto importante en la calidad de vida y en la funcionalidad de los pacientes afectados por estas condiciones (154). De hecho, este síntoma ha sido considerado el desenlace más importante reportado por los pacientes (155), y se asocia con una alta actividad de la enfermedad (156).



Para el tratamiento de este tipo de dolor tradicionalmente se utilizan antiinflamatorios no esteroideos, los cuales son efectivos, y son ampliamente utilizados (157), sin embargo, a pesar de su efectividad, estos medicamentos se asocian a diferentes efectos adversos (158–161), razón por la cual se recomienda su administración en la dosis más baja efectiva y por el menor tiempo posible, es por esto, y teniendo en cuenta la disponibilidad de una amplia variedad de AINES, que es necesario comparar los riesgos y los beneficios de los AINES como una herramienta útil en la toma de decisiones en el escenario clínico.

En este posicionamiento encontramos que al tomar en cuenta aspectos como la efectividad, seguridad, el balance costo/beneficio para el tratamiento de primera línea de pacientes con dolor crónico musculo esquelético inflamatorio, el Naproxeno ocupó el primer lugar, seguido en orden descendente por el Ibuprofeno, Diclofenaco, Celecoxib, Ketoprofeno, Meloxicam, Etoricoxib, Piroxicam, Aceclofenaco y la Oxaprozina, estos resultados concuerdan con los hallazgos documentados en los metanálisis de Wang, et al (2016) (24) y Grossi Plagia, et al (2021) (108), en los cuales se documentó que estos AINES son efectivos en la reducción de la intensidad del dolor al compararlos contra placebo, a su vez, al compararlos con otros AINES, se encontró que el Etoricoxib, Ketoprofeno, Meloxicam lograron una mayor reducción en la intensidad del dolor, respecto a la seguridad, el Celecoxib, el Naproxeno, el Etoricoxib, Aceclofenaco, Oxaprozina y el Diclofenaco presentaron un mejor perfil de seguridad al compararlos con otros AINES.

Respecto a la segunda línea de tratamiento del dolor, el Celecoxib ocupó el primer lugar en el posicionamiento, seguido por el Etoricoxib y el Meloxicam en segundo y tercer lugar respectivamente, otras publicaciones documentaron una eficacia similar respecto al control del dolor, siendo más efectivo el Etoricoxib y el Meloxicam, no se encontraron diferencias en relación con la seguridad, en parte por la baja frecuencia de eventos documentados (111).

La principal limitación de nuestro estudio se relacionó con la baja calidad y el riesgo de sesgo moderado a alto de algunos de los estudios, lo cual, limitó el análisis de algunos desenlaces, a pesar de esto, la principal fortaleza fue la metodología utilizada a partir de una revisión sistemática de la literatura, el estudio de costo beneficio, y el uso de métodos cualitativos de consenso.

## 6.2 Recomendación de posicionamiento terapéutico

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos según consta en tablas 30 y 31.

**Tabla 30. Posicionamiento terapéutico del tratamiento farmacológico en primera línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio.**

| Línea de tratamiento | Tecnología   | Posición final (Regla de Borda) |
|----------------------|--------------|---------------------------------|
| Primera línea        | Naproxeno    | 1                               |
|                      | Ibuprofeno   | 2                               |
|                      | Diclofenaco  | 3                               |
|                      | Celecoxib    | 4                               |
|                      | Ketoprofeno  | 5                               |
|                      | Meloxicam    | 6                               |
|                      | Etoricoxib   | 7                               |
|                      | Piroxicam    | 8                               |
|                      | Aceclofenaco | 9                               |
|                      | Oxaprozina   | 10                              |

Fuente: elaboración propia.

Nota: Las moléculas sin evidencia para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio no fueron incluidas en el posicionamiento.

**Tabla 31. Posicionamiento terapéutico del tratamiento farmacológico en segunda línea para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio.**

| Línea de tratamiento | Tecnología | Posición final (Regla de Borda) |
|----------------------|------------|---------------------------------|
| Segunda línea        | Celecoxib  | 1                               |
|                      | Etoricoxib | 2                               |
|                      | Meloxicam  | 3                               |

Fuente: elaboración propia.

Nota: Las moléculas sin evidencia o indicación INVIMA para el manejo de los pacientes adultos con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio no fueron incluidas en el posicionamiento.

En la tabla 32 se presenta las moléculas no posicionadas.

**Tabla 32. Moléculas no incluidas en el posicionamiento de dolor crónico no oncológico de origen Inflamatorio**

| Línea de tratamiento | Tecnología           |
|----------------------|----------------------|
| Moléculas excluidas  | Indometacina         |
|                      | Acemetacina          |
|                      | Ketorolaco           |
|                      | Lornoxicam           |
|                      | Dexibuprofeno        |
|                      | Dexketoprofeno       |
|                      | Loxoprofeno          |
|                      | Ácido Mefanámico     |
|                      | Ácido Tolfenámico    |
|                      | Nimesulida           |
|                      | Ibuprofeno / Codeína |

| Línea de tratamiento | Tecnología               |
|----------------------|--------------------------|
|                      | Diclofenaco /Tramadol    |
|                      | Naproxeno / Hidrocodona  |
|                      | Ibuprofeno / Hidrocodona |
|                      | Ácido acetilsalicílico   |

Fuente: elaboración propia.

Estas moléculas fueron excluidas por no tener evidencia en la literatura que respalde su uso en pacientes con dolor crónico no oncológico de origen Inflamatorio. No siguen ningún orden particular.

### 6.3 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

En nuestro estudio, se desarrolló un posicionamiento de los diferentes antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de primera y segunda línea de pacientes con dolor crónico no oncológico de origen musculoesquelético inflamatorio, el naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco, fueron considerados la primera, segunda y tercera opción de tratamiento de primera línea y el celecoxib ocupó el primer lugar como tratamiento de segunda línea. Siempre que se prescriba AINEs en este grupo de pacientes se debe sopesar el balance de riesgo-beneficio de tal manera que la prescripción constituya un ejercicio seguro y en beneficio del paciente. Dentro de estos efectos adversos potenciales se deben evaluar en cada paciente el riesgo de sangrado gastrointestinal, riesgo de lesión renal y el riesgo de enfermedad vascular

De los resultados de la evaluación económica, en términos del BMN diclofenaco se ubica en la primera posición (\$ 12.620.339), seguido de naproxeno (\$ 11.699.894) y aceclofenaco (\$ 8.131.129), respectivamente. En cuanto a las limitaciones del análisis, se resalta la ausencia de información efectividad en muchos casos y en otros casos la no diferencia estadísticamente significativa, lo que llevo a realizar un análisis enfocado centralmente en los eventos de seguridad, lo cual fue validado en el panel de expertos clínicos.

Este estudio constituye una herramienta útil para la toma de decisiones en la práctica clínica al momento de elegir las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de estos pacientes.

Finalmente, el presente documento corresponde a un ejercicio amplio y suficiente de evaluación de la efectividad, seguridad y análisis económico de las tecnologías para la condición en salud específica. Sin embargo, se debe recordar que durante los insumos para el posicionamiento se sintetizó información sobre tecnologías sin aprobación específica para la condición por el INVIMA. Esta información se plasmó para minimizar el riesgo de sesgo de información y permitir un ejercicio amplio y suficiente de análisis de evidencia de las alternativas disponible en el país, sin embargo, esto no constituye una autorización para su uso en la condición, ya que todo uso de tecnología sanitaria en Colombia debe hacerse de acuerdo con la

normativa vigente y a la aprobación explícita para su uso por parte del ente regulador INVIMA.

## 7 Referencias bibliográficas

1. Cañón Betancourt LA, Pinzón Flórez CE, Avellaneda P, Rodríguez E, Basto S, Vanegas Escamilla EP. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.
2. Oliveira CMB de, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e dor. Revista Brasileira de Anestesiologia [Internet]. 2011 Apr [cited 2021 Nov 16];61(2):260–5. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-70942011000200014&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942011000200014&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)
3. Plaghki L, Mouraux A, le Bars D. Fisiología del dolor. EMC - Kinesiterapia - Medicina Física. 2018 feb 1;39(1):1–22.
4. Torres López JE, Granados Soto V. Participación de la ciclooxygenasa-1 en el dolor inflamatorio. Universidad y Ciencia [Internet]. 2001;34. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=15403403>
5. Casado Morales M<sup>a</sup> I, Moix Queraltó J, Vidal Fernández J. Etiología, cronificación y tratamiento del dolor lumbar. Clínica y Salud. 2008; 19:379–92.
6. Deyo RA, Weinstein JN. Low Back Pain. New England Journal of Medicine [Internet]. 2001 Feb 1;344(5):363–70. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM200102013440508>
7. Londoño J, Peláez Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalence of rheumatic disease in Colombia according to the Colombian Rheumatology Association (COPCORD) strategy. Prevalence study of rheumatic disease in Colombian population older than 18 years. Revista Colombiana de Reumatología (English Edition). 2018 oct;25(4).
8. Londoño Patiño John Darío, González Naranjo Luis Alonso, Ramírez Gómez Luis Alberto, Santos Moreno Pedro, Ávila Camacho Mabel Yaneth, Santos Ana María, et al. Caracterización de las espondiloartropatías y determinación de factores de mal pronóstico en una población de pacientes colombianos. Revista Colombiana de Reumatología. 2005 jul;12(3):195–207.
9. Lasso Rivas JV, Estupiñán Castillo GV. Carga económica de las enfermedades musculoesqueléticas de origen laboral. [Santiago de Cali]; 2019.
10. Londoño J, Peláez Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalence of rheumatic disease in Colombia according to the Colombian Rheumatology Association (COPCORD) strategy. Prevalence study of rheumatic disease in Colombian population older than 18 years. Revista Colombiana de Reumatología (English Edition). 2018 Oct;25(4).
11. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry. 2012 Aug 28; 11:52–64.
12. Carter JD, Hudson AP. Reactive Arthritis: Clinical Aspects and Medical Management. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2009 Feb;35(1).
13. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis. Inflammation and Regeneration. 2020 Dec 7;40(1).
14. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. Revista Colombiana de Reumatología. 2019 Apr;26(2).
15. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010 Sep 25; 376:1094–108.

16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 Sep 1;69(9).
17. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jan;79(1).
18. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jan;79(1).
19. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jun;79(6).
20. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009 Jun 1;68(6).
21. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006 Jun;20(3).
22. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009 Jun 1;68(6).
23. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jun;79(6).
24. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016 Jun;75(6).
25. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017 Jun;76(6).
26. Sanhueza Z. A, Prieto R. JC, Weisz C. J, Leiter Herrán F, Soto F. S, Chiang O. F, et al. Espondiloartritis anquilosante: revisión de hallazgos imagenológicos en la columna. *Revista Chilena de Radiología*. 2016 Oct;22(4).
27. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis & Rheumatism*. 2006 Feb;54(2).
28. Calin A, Porta J, Fries J F, Schurman D J. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977 Jun;237(24):2613–4.
29. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*. 2006 Aug;54(8).

30. Fernández Sueiro JL, Lema Gontad JM. Factores pronósticos en la artritis psoriásica. *Reumatología Clínica*. 2012 Mar;8.
31. Catanoso M, Pipitone N, Salvarani C. Epidemiology of psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2012 jun 7;64(2).
32. Elizondo-Leal JA, Arredondo-Flores M, Martínez-Villarreal JD. Psoriatic arthritis news 2020. *Dermatologia Revista Mexicana*. 2021;65.
33. Prescott SA, Ratté S. Somatosensation and Pain. In: *Conn's Translational Neuroscience*. Elsevier; 2017.
34. Expósito MV, Tinedo MAT, Cáceres BAB, Corral JB, Martínez MR. Spondyloarthritis. *Medicine (Spain)*. 2021;13(29).
35. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis & Rheumatism*. 1998 Jan;41(1).
36. Brinster A, Guillot X, Prati C, Wendling D. Evolution over thirty years of the profile of inpatients with reactive arthritis in a tertiary rheumatology unit. *Reumatología Clínica*. 2018 Jan;14(1).
37. Peluso R, di Minno MND, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, et al. Enteropathic Spondyloarthritis: From Diagnosis to Treatment. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013;2013.
38. Pascual E, Sivera F. Diagnóstico de artropatía microcristalina. *Reumatología Clínica*. 2008;4(SUPPL. 2).
39. Garrote Corral S, Zegarra Mondragón S, Guillen Astete C, Bachiller Corral FJ. Artritis microcristalinas. *Medicine (Spain)*. 2017;12(27).
40. Ramonda R, Frallonardo P, Oliviero F, Lorenzin MG, Ortolan A, Scanu A, et al. Pain and microcrystalline arthritis. *Reumatismo*. 2014 Jun 6;66(1).
41. Schlesinger N, Thiele RG. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis. Vol. 69, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010.
42. Ricchetti HO, Perin DF. Artritis Gotosa. *Revista Tobillo y Pie*. 2009;1(2):21–4.
43. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. *Drugs* 2004;64(21): Drugs. 2004;64(21).
44. Rubio Pampín M, Martínez Larrarte J. Histopatología de la membrana sinovial en la artritis gotosa. *Revista Cubana de Reumatología*. 2015;17(2).
45. Vizcaíno Luna Y, Bermúdez Marrero WM, Bermúdez Marrero WA, Egües Mesa JL, Cárdenas Domínguez T, Prendes García E. Gout Arthritis. Ten years of follow up. *Revista Cubana de Reumatología*. 2019;21.
46. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jan;79(1).
47. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019 Jun;78(6).
48. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016 Dec 22;2(1).
49. Gómez-Puerta JA, Cervera R. La clínica y el laboratorio Lupus eritematoso sistémico. *Medicina & Laboratorio*. 2008;14.



50. Enríquez-Mejía MG, de Revisión A. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Revista de Medicina e Investigación*. 2013;1(1).
51. Castro-Villarreal S, Beltran-Ostos A, Valencia CF. Estimation of Prevalence and Incremental Costs of Systemic Lupus Erythematosus in a Middle-Income Country Using Machine Learning on Administrative Health Data. *Value in Health Regional Issues*. 2021 Dec;26.
52. Maidhof W, Hilar O. Lupus: An overview of the disease and management options. *P and T*. 2012;37(4).
53. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019 Sep 6;71(9).
54. Chou R, Côté P, Randhawa K, Torres P, Yu H, Nordin M, et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities. Vol. 27, *European Spine Journal*. 2018.
55. Lioffi C, Howard RF. Pediatric chronic pain: Biopsychosocial assessment and formulation. Vol. 138, *Pediatrics*. 2016.
56. Landry BW, Fischer PR, Driscoll SW, Koch KM, Harbeck-Weber C, Mack KJ, et al. Managing Chronic Pain in Children and Adolescents: A Clinical Review. Vol. 7, *PM and R*. 2015.
57. Fisher E, Law E, Dudeney J, Palermo TM, Stewart G, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews [Internet]*. 2018 Sep 29;9(9):CD003968–CD003968. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270423>
58. Birnie KA, Ouellette C, do Amaral T, Stinson JN. Mapping the evidence and gaps of interventions for pediatric chronic pain to inform policy, research, and practice: A systematic review and quality assessment of systematic reviews. Vol. 4, *Canadian Journal of Pain*. 2020.
59. Battell E, Hathway GJ. Pain relief in children and adolescents. *PAIN [Internet]*. 2019;160(8). Available from: [https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2019/08000/Pain\\_relief\\_in\\_children\\_and\\_adolescents.1.aspx](https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2019/08000/Pain_relief_in_children_and_adolescents.1.aspx)
60. Thomas JM. Pharmacotherapy for treating chronic pain in children: A need for pragmatic idealism. Vol. 30, *Paediatric Anaesthesia*. 2020.
61. Vega E, Beaulieu Y, Gauvin R, Ferland C, Stabile S, Pitt R, et al. Chronic non-cancer pain in children: We have a problem, but also solutions. Vol. 84, *Minerva Anestesiologica*. 2018.
62. Balter LJT, Wiwe Lipsker C, Wicksell RK, Lekander M. Neuropsychiatric Symptoms in Pediatric Chronic Pain and Outcome of Acceptance and Commitment Therapy. *Frontiers in Psychology*. 2021;12.
63. Malik NA. Revised definition of pain by “international association for the study of pain”: Concepts, challenges and compromises. Vol. 24, *Anaesthesia, Pain, and Intensive Care*. 2020.
64. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised) | International Association for the Study of Pain (IASP).
65. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised) | International Association for the Study of Pain (IASP).
66. O'Donnell FT, Rosen KR. Pediatric pain management: a review. *Missouri medicine [Internet]*. 2014;111(3):231–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25011346>



67. Dugowson C, Gnanashanmugam P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Physical medicine and rehabilitation clinics of North America. 2006 Jun 1; 17:347–54, vi.
68. Isla A, Mozas M, Cortázar JF, Arizmendi L, Manuel P, Torre F, et al. Avances en el tratamiento farmacológico del dolor crónico. Opioides [Internet]. Bilbao; 2006. p. 7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-medica-bilbao-316-pdf-S0304485807745948>
69. Center JHA. Rheumatoid Arthritis Treatment Options [Internet]. Available from: <https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/ra-treatment/>
70. Rodríguez-Hernández JL. Dolor osteomuscular y reumatológico. Revista de la Sociedad Española del Dolor [Internet]. 2004;11(2):94–102. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462004000200007](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000200007)
71. Fernández PL. Tratamiento farmacológico del dolor [Internet]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid - Facultad de medicina; 1996. p. 207–41. Available from: <https://revistas.ucm.es/index.php/CLUR/article/download/CLUR9596110207A/1487>
72. L. Brunthon L, Hilal-Dandan R, Knollman B. Las bases farmacológicas de la Terapéutica Goodman & Gilman. Journal of Chemical Information and Modeling. 2019.
73. Kluwer W. UpToDate® [Internet]. 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
74. Machado-Duque ME, Ramírez-Valencia DM, Murillo-Muñoz MM, Machado-Alba JE. Trends in Opioid Use in a Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis. Harth M, editor. Pain Research and Management [Internet]. 2020; 2020:3891436. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/3891436>
75. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. Available from: [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
76. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 315 del 2020 [Internet]. 2020. p. 1–2. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resolución](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución)
77. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. ATC/DDD Index 2021 [Internet]. 2021. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
78. Lorenzo P, Moreno A, Leza C, Lizasoain I, Moro A, Portolés A, Velásquez. Farmacología Básica y Clínica. Velásquez. Farmacología Básica y Clínica. 2018.
79. Solomon D. AINE: farmacología y mecanismo de acción [Internet]. UpToDate. 2021. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/nsaids-pharmacology-and-mechanism-of-action?search=NSAIDS&source=search\\_result&selectedTitle=4~147&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/nsaids-pharmacology-and-mechanism-of-action?search=NSAIDS&source=search_result&selectedTitle=4~147&usage_type=default&display_rank=3)
80. extraordinaria del dolor C. Farmacología de los analgésicos no opiáceos (AINEs) [Internet]. España; Available from: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema>
81. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 2010. 915–937.
82. Flores J, Antonio J, Mediavilla A. FARMACOLOGIA HUMANA. Vol. 5, Journal of Petrology. 2013.
83. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios [Internet]. España: Ministerio de sanidad - Gobierno de España; 2017. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
84. Bonilla P, Lima L, Díaz P, León M, González M. Uso de opioides en el tratamiento del dolor: Manual para Latinoamérica. Asociación latinoamericana de cuidados paliativos. 2011.

85. Cardoso-Ortiz J, López-Luna MA, Lor KB, Cuevas-Flores MR, Flores de la Torre JA, Covarrubias SA. Opioids: Pharmacology and Epidemiology. *Revista bio ciencias*. 2020;7.
86. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions [Internet]. 2021. Available from: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
87. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. Available from: [http://medicamentosaunclic.gov.co/contenidos/Quienes\\_somos.aspx](http://medicamentosaunclic.gov.co/contenidos/Quienes_somos.aspx)
88. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans. Mar 2017). 2013.
89. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *Journal of clinical epidemiology* [Internet]. 2017/05/18. 2017 Jul;87:4–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529184>
90. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá DC. 2020;
91. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. 2010;135(11).
92. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Medicina Clínica*. 2016;147(6).
93. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. *Value in Health*. 2011;14(4).
94. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. *Value in Health*. 2011;14(4).
95. Schmetz A, Emich H. The IQWiG Checklist for Indirect Comparison and Network Meta-Analyses. *The Evidence Forum: Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)*. 2017;2017(January).
96. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2016;69.
97. Higgins J, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. *British Medical Journal*. 2019;(July).
98. Schünemann HJ, Cuello C, Akl EA, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Thayer K, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2019;111.
99. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.

100. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2014;349.
101. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J, et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67(7).
102. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Sep 28.
103. Aminoshariae A, Kulild JC, Donaldson M. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects. *The Journal of the American Dental Association*. 2016 Feb;147(2).
104. Atzeni F, Masala IF, Bagnasco M, Lanata L, Mantelli F, Sarzi-Puttini P. Comparison of Efficacy of Ketoprofen and Ibuprofen in Treating Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain and Therapy*. 2021;10(1).
105. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017 May 9.
106. Fan M, Liu J, Zhao B, Wu X, Li X, Gu J. Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: Network meta-analysis of randomized, double-blinded, controlled trials. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020.
107. Fidahic M, Jelacic Kadic A, Radic M, Puljak L. Celecoxib for rheumatoid arthritis. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
108. del Grossi Paglia M, Silva MT, Lopes LC, Barberato-Filho S, Mazzei LG, Abe FC, et al. Use of corticoids and non-steroidal antiinflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis. Vol. 16, *PLoS ONE*. 2021.
109. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017 Feb;42(1).
110. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jul 17.
111. Li M, Yu C, Zeng X. Comparative efficacy of traditional non-selective NSAIDs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with acute gout: A systematic review and meta-analysis. Vol. 10, *BMJ Open*. 2020.
112. Yuan JQ, Tsoi KKF, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016 Jun;43(12).
113. Zhang S, Zhang Y, Liu P, Zhang W, Ma J, Wang J. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2016 Jan 24;35(1).
114. Vohra F, Raut A. Comparative efficacy, safety, and tolerability of diclofenac and aceclofenac in musculoskeletal pain management: A systematic review. *Indian Journal of Pain*. 2016;30(1).

115. Lin TM, Chi JE, Chang CC, Kang YN. Do etoricoxib and indometacin have similar effects and safety for gouty arthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Pain Research*. 2019;12.
116. Paglia MDG, Silva MT, Lopes LC, Barberato-Filho S, Mazzei LG, Abe FC, et al. Use of corticoids and non-steroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis. *PloS one*. 2021;16(4): e0248866.
117. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(1).
118. Moreno Viscaya M, Mejía Mejía A, Castro Jaramillo HE. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. 2014.
119. Mok CC, Kwok RCL, Yip PSF. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(8).
120. Norton S, Carpenter L, Nikiphorou E, Walsh D, Kiely P, Dixey J, et al. O34. Excess Mortality in Rheumatoid Arthritis: Gains in Life Expectancy Over 25 Years. *Rheumatology*. 2014;53(suppl\_1).
121. Disveld IJM, Zoakman S, Jansen TLTA, Rongen GA, Kienhorst LBE, Janssens HJEM, et al. Crystal-proven gout patients have an increased mortality due to cardiovascular diseases, cancer, and infectious diseases especially when having tophi and/or high serum uric acid levels: a prospective cohort study. *Clinical Rheumatology*. 2019.
122. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(1).
123. NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE clinical guideline. 2018;(July).
124. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, et al. Management of acute and recurrent gout: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(1).
125. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. 2017.
126. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2008;12(11).
127. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2003;49(3).
128. Moore A, Phillips C, Hunsche E, Pellissier J, Crespi S. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(10).
129. Inotai A, Mészáros Á. Economic evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drug strategies in rheumatoid arthritis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2009; 25:190–5.
130. Soto Alvarez J. [Economic evaluation of the use of diclofenac/misoprostol in the treatment of osteoarticular diseases]. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*. 2000;17(9).

131. Spiegel BMR, Targownik L, Dulai GS, Gralnek IM. The Cost-Effectiveness of Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitors in the Management of Chronic Arthritis. Vol. 138, *Annals of Internal Medicine*. 2003.
132. Jansen JP, Pellissier J, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Bacon P, et al. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of ankylosing spondylitis in the UK. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(12).
133. McCabe CJ, Akehurst RL, Kirsch J, Whitfield M, Backhouse M, Woolf AD, et al. Choice of NSAID and management strategy in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: The impact on costs and outcomes in the UK. *PharmacoEconomics*. 1998;14(2).
134. Jansen JP, Gaugris S, Choy EH, Ostor A, Nash JT, Stam W. Cost Effectiveness of Etoricoxib Versus Celecoxib and Non-Selective NSAIDS in the Treatment of Ankylosing Spondylitis. *PharmacoEconomics*. 2010;28(4).
135. Jansen JP, Taylor SD. Cost-effectiveness evaluation of etoricoxib versus celecoxib and nonselective nsais in the treatment of ankylosing spondylitis in norway. *International Journal of Rheumatology*. 2011;2011.
136. Kristiansen IS, Kvien TK. Cost-effectiveness of replacing NSAIDs with coxibs: Diclofenac and celecoxib in rheumatoid arthritis. Vol. 2, *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2002.
137. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Producto Interno Bruto (PIB). *Cuentas Nacionales Anuales*. 2021.
138. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED). 2021.
139. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Medical Decision Making*. 2006;26(4).
140. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, Welch S, Cuthbertson F, Rothwell PM. Quality of life after TIA and stroke: Ten-year results of the oxford vascular study. *Neurology*. 2013;81(18).
141. McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Systematic review: Health-state utilities in liver disease: A systematic review. Vol. 28, *Medical Decision Making*. 2008.
142. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2020.
143. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Second Edition. Vol. 14, *American Journal of Preventive Medicine*. 1998.
144. Zarca K, Filipovic-Pierucci A, Wiener M, Kabat Z, Filipec V, Amdahl J, et al. Vignettes heemod: Markov Models for Health Economic Evaluations. *cran*. 2020;0.14.0.
145. Dragulescu A, Arendt C. *xlsx: read, write, format Excel 2007 and Excel 97/2000/XP/2003 files*. R package version 0.6. 3. 2018.
146. Hadley Wickham, Romain François, Lionel Henry, Kirill Müller. *A grammar of data manipulation [R package dplyr version 1.0.0]*. Media. 2020.
147. Müller K, Wickham H. *Tibble: Simple data frames*. 2019.
148. Henry L, Wickham H. *rlang: Functions for Base Types and Core R and 'Tidyverse' Features*. R package version 0.3. 1. 2019.
149. Wickham H. The split-apply-combine strategy for data analysis. *Journal of Statistical Software*. 2011;40(1).
150. Fasiolo M. *An introduction to mvnfast*. R package version 01. 2016;6.

151. Wickham H. lazyeval: Lazy (Non-Standard) Evaluation. 2019.
152. Wickham H. ggplot2 Elegant Graphics for Data Analysis (Use R!). Springer. 2016.
153. Carnell R. triangle: Provides the Standard Distribution Functions for the Triangle Distribution. 2019.
154. Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2013;15(1).
155. Borenstein D, Altman R, Bello A, Chatham W, Clauw D, Crofford L, et al. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. Vol. 62, *Arthritis Care and Research*. 2010.
156. Sarzi-Puttini P, Salaffi F, di Franco M, Bazzichi L, Cassisi G, Casale R, et al. Pain in rheumatoid arthritis: A critical review. Vol. 66, *Reumatismo*. 2014.
157. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013;31(5).
158. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Lignot S, Lassalle R, Jové J, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (Acetaminophen): The multinational case-population SALT study. *Drug Safety*. 2013;36(2).
159. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, Herings R, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS ONE*. 2018;13(11).
160. Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. Vol. 130, *Postgraduate Medicine*. 2018.
161. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al. non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study On behalf of the Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. *the bmj BMJ*. 2016;354354.
162. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. *Public Choice*. 1981;36(1):153–8.
163. Saari D. Basic geometry of voting. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
164. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. *Soc Choice Welfare*. 1998;15:289–296.
165. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. *Public Choice*. julio de 2002;112(1/2):167–84.
166. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.





Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.linkedin.com/company/ietscolombia)



[IETSColombia](https://www.instagram.com/IETSColombia)



[ietscolombia](https://soundcloud.com/ietscolombia)



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[InstitutoEvaluaciónTecnológicaenSalud](https://www.youtube.com/InstitutoEvaluaciónTecnológicaenSalud)