



## Informe técnico para el posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular inflamatorio

### Generalidades de la condición de salud

### Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico

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 reumatoides, 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 (1,2).

### Mecanismo de acción

#### Antiinflamatorios no esteroides

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> (3).

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 bradicinina y la histamina, afectan la producción de linfocinas por los linfocitos T y revierten la vasodilatación de la inflamación (4).

#### Analgésicos opioides

Producen analgesia fisiológica, pues simulan la acción de las endorfinas del cuerpo, se unen a sitios específicos denominados receptores opioides, localizados dentro y fuera del sistema nervioso central (SNC). El principal efecto de los opioides es la disminución del componente sensorial y de la respuesta afectiva al dolor. El efecto analgésico se consigue a través de dos mecanismos de acción: bloqueo de la transmisión sináptica y estabilización de las membranas (5).

## Esquemas de dosificación

En la **Tabla 1** se presenta la dosificación de los medicamentos empleados en el manejo del dolor crónico no oncológico de origen neuropático.

**Tabla 1. Esquemas de dosificación**

Medicamento s	ATC	Dosificación
<b>PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO</b>		
Indometacina	M01AB 01	25 mg 2 a 3 veces al día; si se tolera bien, aumente la dosis diaria en 25 o 50 mg a intervalos semanales hasta que se alcance una respuesta satisfactoria o una dosis diaria total de 150 a 200 mg / día (dosis máxima: 200 mg / día). En pacientes con artritis y dolor nocturno persistente y/o rigidez matutina, se puede administrar la porción mayor (hasta un máximo de 100 mg) de la dosis diaria total a la hora de acostarse.
Diclofenaco	M01AB 05	En casos leves, así como en tratamientos prolongados son generalmente suficientes 75-100 mg al día. La dosis máxima recomendada es de 100-150 mg. Resulta adecuada la administración en 2-3 tomas diarias
Acemetacina	M01AB 11	60 a 180 mg al día en dos dosis divididas
Aceclofenaco	M01AB 16	Sólidos orales convencionales: 100 mg dos veces al día
		Sólidos orales de liberación modificada: 200 mg una vez al día
Piroxicam	M01AC 01	20 mg una vez al día
Lornoxicam	M01AC 05	8 a 16 mg / día en 2 a 3 dosis divididas (máximo: 16 mg / día)
Meloxicam	M01AC 06	Inicial: 7,5 mg una vez al día; puede aumentar hasta un máximo de 15 mg una vez al día.
Ibuprofeno	M01AE 01	400 a 800 mg cada 6 a 8 horas; dosis máxima: 3,2 g / día. Algunos expertos generalmente recomiendan una dosis máxima de 2,4 g / día para uso crónico, excepto durante un brote de la enfermedad, cuando se pueden considerar hasta 3,2 g / día durante varias semanas hasta que se resuelva el brote.

## Evidencia que promueve Confianza

Medicamento s	ATC	Dosificación
Naproxeno	M01AE 02	250 a 500 mg cada 12 horas; dosis máxima: 1.5 g/día
Ketoprofeno	M01AE 03	Sólidos orales convencionales: 100 a 200 mg al día. Dosis máxima 200 mg
		Sólidos orales de liberación modificada: 150 - 300 mg una vez al día
Oxaprozina	M01AE 12	Oral: 1200 mg una vez al día. Nota: Los pacientes con bajo peso corporal deben comenzar con 600 mg al día. Se puede usar una dosis de carga de una sola vez de 1200 a 1800 mg ( $\leq 26$ mg / kg) cuando se desea un inicio de acción rápido.
Dexibuprofeno	M01AE 14	300 mg 2 a 4 veces al día o 400 mg 2 a 3 veces al día; máximo: 1200 mg / día
Dexketoprofeno	M01AE 17	25 mg cada 8 horas (máximo: 75 mg / día)
Loxoprofeno	M01AE	Habitual: 60 mg cada 8 horas. Puede administrar hasta 120 mg como dosis única para síntomas graves (máximo: 180 mg / día).
Ácido mefenámico	M01AG 01	Inicial: 500 mg, luego 250 mg cada 6 - 8 horas según sea necesario; por lo general, no debe exceder 1 semana
Ácido tolfenámico	M01AG 02	No se encuentra dosis reportada. Con experto clínico se determinó dosis de 200 mg c/8h
Celecoxib	M01AH 01	Inicial: 200 mg una vez al día o 100 mg dos veces al día; puede aumentar hasta un máximo de 200 mg dos veces al día durante varias semanas durante un brote de la enfermedad hasta que se resuelva el brote.
Etoricoxib	M01AH 05	Oral: 60 a 90 mg una vez al día (máximo: 90 mg / día).
Nimesulida	M01AX 17	50 a 100 mg dos veces al día (máximo: 100 mg dos veces al día)
Codeína/Ibuprofeno	N02AJ 08	En base a codeína: 30 mg cada 4 a 6 horas. No es específica duración del tratamiento.
Hidrocodona/Naproxeno	N02AJ	Hidrocodona de 2,5 a 10 mg cada 4 a 6 horas según sea necesario
Ácido acetilsalicílico	N02BA 01	"Dosis inicial: 3 g al día por vía oral, divididos en varias tomas (cada 4 o 6 horas).
<b>SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO</b>		
Meloxicam	M01AC 06	Inicial: 7,5 mg una vez al día; puede aumentar hasta un máximo de 15 mg una vez al día.
Nimesulida	M01AX 17	50 a 100 mg dos veces al día (máximo: 100 mg dos veces al día)

Medicamento	ATC	Dosificación
Celecoxib	M01AH01	Inicial: 200 mg una vez al día o 100 mg dos veces al día; puede aumentar hasta un máximo de 200 mg dos veces al día durante varias semanas durante un brote de la enfermedad hasta que se resuelva el brote.
Etoricoxib	M01AH05	Oral: 60 a 90 mg una vez al día (máximo: 90 mg / día).

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp (6), AEMPS (7), medicamentos a un clic (8); y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

## Efectividad y seguridad de la tecnología

**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?

### Evaluación de la efectividad

**Tabla 2 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 (1) Celecoxib 200 mg vs Ketoprofeno 200 mg	Control o reducción del dolor, escala EVA	DM -2,62 (IC del 95%: -10,99 a 5,75)	⊕⊕○○ Baja	Kroon, 2015

## Evidencia que promueve Confianza

COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
(2) Celecoxib 400 mg vs Diclofenaco 75 mg (3) Etoricoxib 90 mg vs Naproxeno 1000 mg				
COX-2 versus AINES tradicionales (1) Celecoxib 400 mg vs Diclofenaco 75 mg (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 (1) Celecoxib 200 mg vs Ketoprofeno 200 mg (2) Celecoxib 400 mg vs Diclofenaco 75 mg (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 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 Celecoxib 200 mg vs Ketoprofeno 200 mg	Alivio del dolor ≥ 50%	RR 1,34 (IC 95% 0,93 - 1,92)	⊕⊕⊕○ Moderada	Kroon, 2015

COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
AINE frente a AINE 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: (1) Naproxeno 1000 mg vs Piroxicam 20 mg (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)	⊕⊕⊕○ Moderado	Kroon, 2015
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)	⊕⊕⊕○ Moderado	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
Etoricoxib 120 mg al día vs Diclofenaco 50 mg tres veces al día	Dolor (EVA)	DME -0,53 (IC 95% - 0,98, -0,09)	⊕⊕○○ Baja	Li, 2020

### Evidencia que promueve Confianza

COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
Inhibidores Cox-2 AINES tradicionales	Dolor (EVA)	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 COX-2 (Celecoxib, meloxicam)	Dolor (EVA)	DME -2,82, (IC 95% - 4,01, -1,62)	⊕⊕○○ Baja	Li, 2020
Ketoprofeno Ibuprofeno	Dolor (EVA)	DME 0,33, (IC 95% 0,14, 0,52)	⊕⊕○○ Baja	Atzeni, 2021

Fuente: elaboración propia

### Evaluación de la seguridad

Tabla 3 Medidas resultado de seguridad

COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
AINES no selectivos + PPIs comparado con COX-2 inhibidores selectivos	Eventos clínicos 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 clínicos gastrointestinales	RR 0,06 (IC 95% 0,01 - 0,48)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Yuan, 2016
Indometacina vs otro AINE: (1) Flurbiprofeno 150-300 mg vs	Número de cualquier evento adverso	RR 1,25 (IC 95% 1,06 - 1,48)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Kroon, 2015



**Evidencia que promueve Confianza**

COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
indometacina 75-150 mg (2) Flurbiprofeno 150-200 mg vs indometacina 75-100 mg (3) Flurbiprofeno 200-300 mg vs fenilbutazona 300-500 mg				
Indometacina vs otro AINE: (1) Aceclofenaco 200 mg vs Indometacina 100 mg (2) Diclofenaco 125 mg vs Indometacina 125 mg (3) Piroxicam 10-20 mg vs Indometacina 75-125 mg (4) Aceclofenaco 200 mg vs Indometacina 100 mg (5) Oxaprozina 1200 mg vs Indometacina 50-75 mg (6) Meclofanamato sódico 300 mg vs Indometacina 150 mg (7) Diclofenaco 125 mg vs Indometacina 125 mg (8) Flurbiprofeno 150-300 mg vs	Eventos adversos por sistema de órganos	RR 2,34 (IC 95% 1,32 - 4,14)	⊕⊕⊕○ Moderada	Kroon, 2015

COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
Indometacina 75-150 mg				
Naproxeno versus otros AINE: (1) Naproxeno 500 mg vs Celecoxib 400 mg (2) Naproxeno 500 mg vs Aceclofenaco 100 mg (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
Celecoxib 200 y 400 mg diariamente vs placebo	Eventos adversos serios de úlceras gastroduodenales	Peto OR 1.26 (0.44 - 3.63) (úlceras)	⊕⊕○○ Baja a, b	Fidahic, 2017
Celecoxib 200 y 400 mg diariamente vs placebo	Eventos adversos serios de úlceras gastroduodenales	Peto OR 0,87 (0,28 - 2,69) (EA corto plazo)	⊕⊕○○ Baja a, b	Fidahic, 2017
Celecoxib 200 y 400 mg diariamente vs placebo	Eventos adversos serios de úlceras gastroduodenales	RR 0,61 (0,52-0,72) (retiros totales)	⊕⊕○○ Baja a, b	Fidahic, 2017
Celecoxib vs diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam	Eventos adversos serios de úlceras gastroduodenales	Peto OR 1.13 (0.07 - 18.33) (IM; ACV)	⊕⊕○○ Baja a, b	Fidahic, 2017
Celecoxib vs diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam	Eventos adversos serios de úlceras gastroduodenales	RR 0,21 (0,14 -0,32) (úlceras)	⊕⊕○○ Baja a, b	Fidahic, 2017
Celecoxib vs diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam	Eventos adversos serios de úlceras gastroduodenales	Peto OR 0,71 (0,39 - 1,28) (EA corto plazo)	⊕⊕○○ Baja a, b	Fidahic, 2017

Evidencia que promueve Confianza

COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
Celecoxib diclofenaco, ibuprofeno, meloxicam vs	Eventos adversos serios de úlceras gastroduodenales	RR 0,73 (0,62 -0,86) (retiros totales)	⊕⊕○○ Baja a, b	Fidahic, 2017
Celecoxib Naproxeno vs	Eventos adversos serios de úlceras gastroduodenales	PETO OR 0,2 (IC 95% 0,1-0,5) (úlceras)	⊕⊕○○ Baja a, b	Fidahic, 2017
Etoricoxib Placebo vs	Eventos adversos gastrointestinales	RR 0,99 (IC 95% 0,75-1,31)	⊕⊕⊕○ Moderada c	Feng, 2018
Etoricoxib Diclofenaco vs	Eventos adversos gastrointestinales	RR de 0,67 (IC 95% 0,59-0,76)	⊕⊕⊕○ Moderada c	Feng, 2018
Etoricoxib Naproxeno vs	Eventos adversos gastrointestinales	RR 0,59 (IC 95% 0,48-0,72).	⊕⊕⊕○ Moderada c	Feng, 2018
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
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 Indometacina	Eventos adversos	RR: 0,77 (IC 95% 0,62 - 0,94)	⊕○○○ Muy baja	Lin, 2018
Etoricoxib Indometacina	Eventos adversos gastrointestinales	OR: 0,37 (IC 95% 0,22 - 0,62)	⊕○○○ Muy baja	Lin, 2018

COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
Etoricoxib 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, Rofecoxib, Naproxeno, Diclofenaco placebo vs	Eventos adversos serios	Rofecoxib OR: 1,6 (IC 95% 1,0-2,6) (IM)	⊕⊕⊕○ Moderada	Gunter, 2017
Celecoxib, Rofecoxib, Naproxeno, Diclofenaco placebo vs	Eventos adversos serios	Rofecoxib OR: 1,5 (IC 95% 1,1-2,2) (CV compuesto)	⊕⊕⊕○ Moderada	Gunter, 2017
Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Rofecoxib, ibuprofeno vs	Eventos adversos serios	Rofecoxib OR: 2,1 (IC 95% 1,1-4,0) (IM)	⊕⊕⊕○ Moderada	Gunter, 2017
Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Rofecoxib, ibuprofeno vs	Eventos adversos serios	Celecoxib OR: 0,5 (IC 95% 0,2-0,9) (ACV)	⊕⊕⊕○ Moderada	Gunter, 2017
Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Rofecoxib, ibuprofeno vs	Eventos adversos serios	Celecoxib OR: 1,6 (IC 95% 1,3-1,9) (CV compuesto)	⊕⊕⊕○ Moderada	Gunter, 2017
Ibuprofeno, Naproxeno y Diclofenaco vs Celecoxib,	Eventos adversos serios	Celecoxib OR 0,5 (IC 95% 0,3-0,8),	⊕⊕⊕○ Moderada	Gunter, 2017

**Evidencia que promueve Confianza**

COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
Etoricoxib, Lumiracoxib, Rofecoxib, (los autores combinaron resultados)		Rofecoxib OR: 1,8 (IC 95% 1,2-2,6) (IM)		
Ibuprofeno, Naproxeno y Diclofenaco vs Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Rofecoxib, (los autores combinaron resultados)	Eventos adversos serios	Celecoxib OR 0,5 (IC 95% 0,2-0,9), Rofecoxib OR: 1,9 (IC 95% 1,0-3,5) (ACV)	⊕⊕⊕○ Moderada	Gunter, 2017
Ibuprofeno, Naproxeno y Diclofenaco vs Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Rofecoxib, (los autores combinaron resultados)	Eventos adversos serios	Celecoxib OR 0,5 (IC 95% 0,4-0,7), Rofecoxib OR: 1,8 (IC 95% 1,3-2,5) (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% 0,7-1,7)	⊕⊕⊕⊕ 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
Celecoxib ≤200 mg / día durante > 30 días vs no utilización AINES	Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio	OR 1.2 (IC 95% 1,01-1,6)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Bally, 2017
Celecoxib >200 mg / día durante >	Eventos adversos serios de infarto	OR 1.2 (IC 95% 0,9-1,6)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Bally, 2017

COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
30 días vs no utilización AINES	agudo de miocardio			
Diclofenaco ≤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 ≤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
Naproxeno Cualquier dosis durante 1-7 días vs no utilización AINES	Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio	OR 1,5 (IC 95% 1,07-2,33)	⊕⊕⊕⊕ 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% 1,4-2,6)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Bally, 2017
Naproxeno ≤ 750 mg / día durante 8-30 días vs no utilización AINES	Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio	OR 1.23 (0,9-1,6)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Bally, 2017
Rofecoxib > 25 mg / día durante 8-30 días vs no utilización AINES	Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio	OR 1.23 (0,9-1,6)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Bally, 2017
Rofecoxib ≤25 mg / día durante > 30 días vs no utilización AINES	Eventos adversos serios de infarto agudo de miocardio	OR 1.2 (IC 95% 0,8-1,6)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Bally, 2017
Rofecoxib >25 mg / día durante > 30	Eventos adversos serios de infarto	OR 1,5 (IC 95% 1,0-2,1)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Bally, 2017



COMPARACIÓN	DESENLACE	ESTIMACIÓN DIRECTA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ESTUDIO
días vs no utilización AINES	agudo de miocardio			

Fuente: elaboración propia

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

<sup>a</sup> Todos los ensayos tenían un riesgo alto o incierto de al menos un tipo de sesgo, <sup>b</sup> se bajó un nivel debido a pocos eventos

<sup>c</sup> 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 GAE en comparación con placebo, mientras que en otro llegaron a la conclusión de que disminuía el riesgo de GAE

**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?

**Tabla 4 Medidas resultado de efectividad**

COMPARACIÓN	DESENLACE	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

### Evidencia que promueve Confianza

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

### Evaluación Económica

En análisis se realizó orientado al tratamiento en primera línea teniendo en cuenta los eventos adversos gastrointestinales y otros eventos adversos serios. Por otro lado, para la segunda línea no se realizó un posicionamiento terapéutico, sin embargo, se tuvo en cuenta para los costos de la finalización de la primera línea. Los costos de la primera línea se presentan a continuación en la Tabla 5.

**Tabla 5. Primera línea - costos del tratamiento farmacológico anual.**

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Indometacina	SOLCN	\$ 61.861	\$ 64.381	\$ 66.017
Diclofenaco	SOLCN	\$ 9.873	\$ 10.527	\$ 13.624
Diclofenaco	SOLM	\$ 91.578	\$ 99.252	\$ 111.903
Acemetacina	SOLCN	\$ 549.646	\$ 549.646	\$ 549.646
Aceclofenaco	SOLCN	\$ 450.728	\$ 493.223	\$ 691.909
Aceclofenaco	SOLM	\$ 804.598	\$ 873.539	\$ 996.720
Piroxicam	SOLCN	\$ 31.446	\$ 31.446	\$ 31.446
Lornoxicam	SOLCN	\$ 660.000	\$ 660.000	\$ 660.000
Meloxicam	SOLCN	\$ 13.886	\$ 13.886	\$ 13.886
Ibuprofeno	SOLCN	\$ 5.098	\$ 5.174	\$ 5.207
Naproxeno	SOLCN	\$ 120.046	\$ 121.836	\$ 122.947
Ketoprofeno	SOLCN	\$ 29.170	\$ 29.170	\$ 29.170
Ketoprofeno	SOLM	\$ 1.153.526	\$ 1.565.856	\$ 2.421.989





Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Oxaprozina	SOLCN	\$ 493.244	\$ 556.204	\$ 654.577
Dexibuprofeno	SOLCN	\$ 696.947	\$ 738.171	\$ 833.126
Dexketoprofeno	SOLCN	\$ 862.520	\$ 1.032.542	\$ 1.046.951
Ácido mefenámico	SOLCN	\$ 50.931	\$ 51.769	\$ 52.901
Ácido tolfenámico	SOLCN	\$ 1.705.309	\$ 1.705.309	\$ 1.705.309
Celecoxib	SOLCN	\$ 73.666	\$ 73.666	\$ 73.666
Etoricoxib	SOLCN	\$ 109.071	\$ 111.947	\$ 250.786
Nimesulida	SOLCN	\$ 34.608	\$ 34.608	\$ 34.608
Codeína/Ibuprofeno	SOLCN	\$ 883.987	\$ 883.987	\$ 883.987
Hidrocodona/Naproxeno	SOLCN	\$ 1.369.440	\$ 1.369.440	\$ 1.369.440
Ácido acetilsalicílico	SOLCN	\$ 556.236	\$ 556.236	\$ 556.236
Ácido acetilsalicílico	SOLCA	\$ 934.438	\$ 934.438	\$ 934.438

\*SOLCN=Sólidas orales de liberación convencional normal

\*SOLCA= Sólidas orales de liberación convencional acelerada

\*SOLM= Sólidas orales de liberación modificada

La segunda línea se tuvo en cuenta para los costos de la terminación de la primera línea. En la Tabla 6 se encuentra los costos del tratamiento farmacológico anual en segunda línea.

**Tabla 6. Segunda línea - Costos del tratamiento farmacológico anual.**

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Meloxicam	SOLCN	\$ 13.886	\$ 13.886	\$ 13.886
Nimesulida	SOLCN	\$ 34.608	\$ 34.608	\$ 34.608
Celecoxib	SOLCN	\$ 73.666	\$ 73.666	\$ 73.666
Etoricoxib	SOLCN	\$ 109.071	\$ 111.947	\$ 250.786

\*SOLCN=Sólidas orales de liberación convencional normal

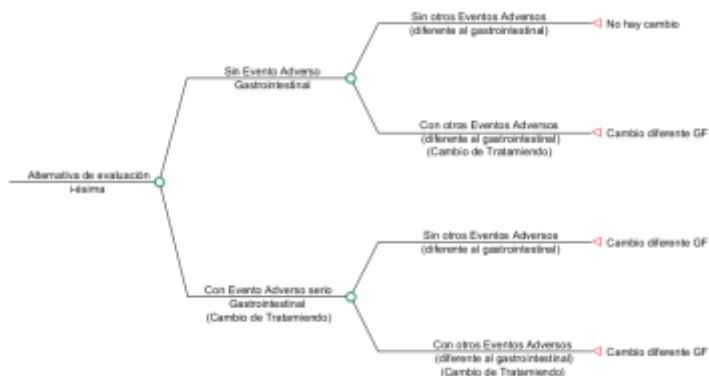
Para modelar el curso de la condición se construyó un Árbol de decisión. Este modelo tiene dos brazos principales que hacen referencia a la ocurrencia de eventos adversos gastrointestinales serios (Hemorragias en vías digestivas, perforación intestinal) o por el contrario la no ocurrencia de los mismos, una vez allí el paciente puede presentar eventos adversos serios diferentes a los gastrointestinales (Insuficiencia

cardíaca crónica, Infarto agudo al miocardio y toxicidad hepática) o por el contrario no experimentar eventos adversos diferentes a los gastrointestinales, como se presenta en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

El modelo se sustenta en 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.
- El valor de referencia del umbral de costo-efectividad, se encuentra entre un PIB per cápita equivalente a \$ 19.910.146 y tres PIB per cápita de \$ 59.730.438

**Figura 1. Modelo de decisión.**



Por medio del modelo de decisiones, se obtuvieron resultados del análisis de costo-efectividad (ACE) para cada una de las comparaciones en la que se encontró evidencia. Los resultados se muestran a continuación por grupo de evidencia.

Los resultados del caso base muestran que diclofenaco es la opción costo-efectiva, mientras que aceclofenaco es una opción dominada.

**Tabla 7. Resultados ACE del grupo 1: Diclofenaco, Naproxeno y Aceclofenaco.**

Estrategia	Costos	AVAC	Costos	AVAC	RICE	Referencia	ACE
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.

**Evidencia que promueve Confianza**

La

alternativa costo-efectiva es ibuprofeno, que es una estrategia dominante respecto de todas las demás, pues tiene costos inferiores a ketoprofeno y naproxeno, como se observa en la Tabla 8.

**Tabla 8. Resultados ACE del grupo 2: Ibuprofeno, Naproxeno y Ketoprofeno.**

Estrategia	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Referencia	ACE
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 la comparación entre los ANIES coxibs, celecoxib es claramente una alternativa que domina etoricoxib pues tiene costos menores y AVAC mayores.

**Tabla 9. Resultados ACE del grupo 3: Celecoxib y Etoricoxib.**

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

Fuente: elaboración propia.

**Valoración del posicionamiento terapéutico**

**Tabla 10. 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 11. 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.

**Evidencia que promueve Confianza**

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.

**Recomendación**

- 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, seguido del Etoricoxib.
- Este estudio constituye una herramienta útil para la toma de decisiones en la práctica clínica en los diferentes niveles de atención

**Referencias**

1. Rodríguez-Hernández JL. Dolor osteomuscular y reumatológico. Rev la Soc Española del Dolor [Internet]. 2004 [citado el 12 de agosto de 2021];11(2):94–102. Disponible en:



- [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462004000200007](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000200007)
2. Johns Hopkins Arthritis Center. Rheumatoid Arthritis Treatment Options [Internet]. [citado el 12 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/rheumatoid-arthritis/ra-treatment/>
  3. Portolés A; Lizasoain, J; Leza, J.C.; Moro, M.A; PLM. Velazquez-Farmacología Básica y Clínica. 18a Edició. Editorial médica Panamericana; 2008. 1369 p.
  4. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 2010. 915–937 p.
  5. Vallejo M, Ruiz F. Aspectos básicos de la farmacología clínica de los analgésicos opioides. Opioides en la práctica médica. 2009. 1–18 p.
  6. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions [Internet]. 2021 [citado el 20 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/home>
  7. 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 [citado el 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
  8. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic [Internet]. [citado el 19 de octubre de 2021]. Disponible en: [http://medicamentosau clic.gov.co/contenidos/Quienes\\_somos.aspx](http://medicamentosau clic.gov.co/contenidos/Quienes_somos.aspx)