

Tratamiento Farmacológico de la Artrosis (osteoartritis)



Guillermo Rafael Prozzi
Cátedra de Farmacología Aplicada
FCM – UNLP
grprozzi@gmail.com



Medicina Basada en Pruebas:

Osteoarthritis and Cartilage



Osteoarthritis and Cartilage 22 (2014) 363–388

OARSI guidelines for the non-surgical management of knee
osteoarthritis



Arthritis Care & Research
Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 465–474
DOI: 10.1002/acr.21306
© 2012, American College of Rheumatology

SPECIAL ARTICLE

American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee

MARC C. HOCHBERG,¹ ROY D. ALTMAN,² KARINE TROUPIN APRIL,² MARIA BENKHALIL,²
GORDON GUYATT,³ JESSIE MCGOWAN,⁴ TANVEER TOWHEED,⁵ VIVIAN WELCH,⁶
GEORGE WELLS,⁷ AND PETER TUGWELL¹

Medicina Basada en Pruebas:



Issue date: February 2008

Osteoarthritis

The care and management of
osteoarthritis in adults

NHS
National Institute for
Health and Clinical Excellence

Aprendizaje Basado en Problemas

Caso Clínico:



Ana Igésica de 72 años refiere dolor en cadera que limita sus actividades, desde hace un año. Inicialmente el dolor aparecía sólo cuando caminaba y se limitaba a la cara anterior de la cadera pero ahora se ha irradiado a la cara lateral y está presente en reposo. No presenta historia de trauma de cadera ni espalda y no presenta dolor ni rigidez de ninguna otra articulación.

Ha tomado 200 mg de ibuprofeno una o dos veces por día, sin mejoría. Es muy sedentaria, su IMC es de: 28 y el filtrado glomerular: 50ml/min.

¿Cómo debería tratada esta paciente?

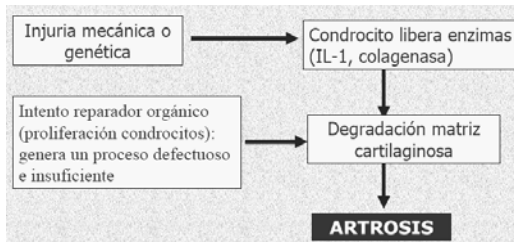
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE
N ENGL J MED 366: 1000-1008, OCTOBER 6, 2012
CLINICAL PRACTICE

Osteoarthritis of the Hip

Nancy E. Lane, MD

Definición del Problema

¿Cuál es la patogenia de la Artrosis?



Gentileza, Dr Jorge Alonso

Definición del Problema

¿Cuál es su prevalencia?

Es la causa más frecuente de artritis
1º Causa Incapaciación en ancianos
Va en Aumento

Definición del Problema

¿Cuál es su prevalencia?

Table 1.1 Prevalence of radiographic and symptomatic osteoarthritis in older adults

	Radiographic osteoarthritis (%)		Symptomatic osteoarthritis (%)
Knee (Peat et al. 2001)	25	Rodilla	13
Hip (Croft,* Lau et al. 1996)	11	Cadera	5
Hand (Wilder et al. 2006)	41	Mano	3

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

Definición del Problema

¿Cuál es su prevalencia?

Argentina: Artrosis sintomática (estimada)



Rodilla: 1,5 millones
Cadera: 0,9
Manos: 0,6

Revista Argentina de Reumatología • Año 21 • N° 4

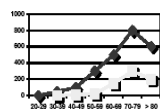
Definición del Problema

Factores de Riesgo para Artrosis (OA)

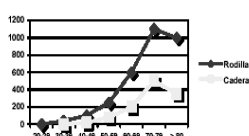
Genética

Edad

Sexo



Hombres

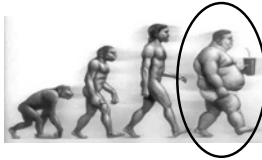


Mujeres

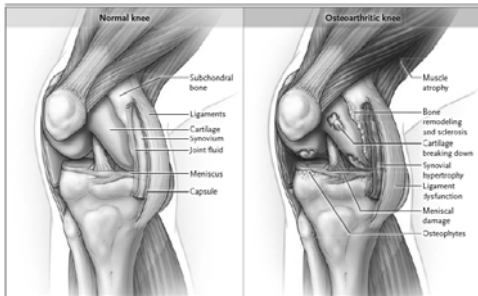
Definición del Problema

Factores de Riesgo para Artrosis (OA)

Lesiones articulares previas
Obesidad



Artrosis :



Artrosis : Diagnóstico



Signos y Síntomas: (Colegio Americano de Reumatología)

Dolor: ↑ movimiento - Reposo

Rigidez: matutina ↓30 min

Crepitación articular

Aumento óseo

Sensibilidad ósea

No ↑ T° local

Artrosis : Diagnóstico

Signos radiográficos:

Estrechamiento articular

Osteofitos

Esclerosis subcondral

Quistes óseos (geodas)



Artrosis: Tratamiento:



Objetivos:

↓ Dolor

Preservar la Función

↑ Calidad de vida

Artrosis: Tratamiento:

Estrategias:

No Farmacológicas

Farmacológicas

No Farmacológicas

Cambios en el estilo de vida

Ejercicio: agua - caminar -
Fortalecimiento

↓ Peso

Educación: auto cuidado
Intervenciones Biomecánicas

Balneoterapia/SPA terapia

Otras

Cirugía: artroscopia – Reemplazos

Estrategias Farmacológicas

Paracetamol

AINEs orales / Tópicos / Coxibs

Tramadol - Opioides

IA: corticoides - Ac. Hialurónico

Glucosamina - Condroitinsulfato

Diacereína

Insaponificables palta-soja

Antidepresivos: duloxetina

Hidroxiclороquina- Estrógenos– bifosfonatos – Vit E
S-adenosylmetionina-Tanezumab- Tetraciclinas

Estrategias Farmacológicas

Paracetamol

AINEs orales / Tópicos / Coxibs

Tramadol - Opioides

IA: corticoides - Ac. Hialurónico

Glucosamina - Condroitinsulfato

Diacereína

Insaponificables palta-soja

Antidepresivos: duloxetina

Hidroxiclороquina- Estrógenos– bifosfonatos – Vit E
S-adenosylmetionina-Tanezumab- Tetraciclinas

Paracetamol: 1^{ra} línea

Excelente relación beneficio-riesgo-costo

Eficacia similar o levemente menor

Bajo riesgo de efectos adversos

Bajo costo

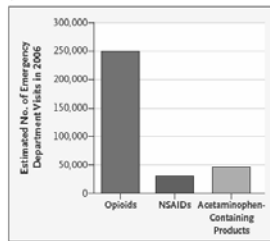
Puede combinarse con AINEs/opioides

RESPETAR LA DOSIS MÁXIMA: 4 gr/día

(desde 2014 disponemos de Paracetamol IV)

A Difficult Balance — Pain Management, Drug Safety, and the FDA

Janet Woodcock, M.D.



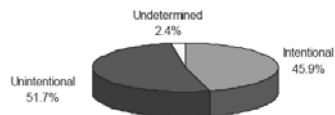
Number of Emergency Department Visits in 2006

N ENGL J MED 361:22 NEJM.ORG NOVEMBER 26, 2009

Paracetamol: 25.000 millones de dosis en 2008 (EE.UU)

Consultas por guardia relacionadas con sobredosis de Paracetamol

Average No. of Visits per year for 2000-2006* = 42,329



National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS) Atlanta: Center for Disease Control and Prevention (CDC)

Primera causa de intoxicación en pediatría



Daño Hepático por paracetamol

EEUU: 1° Causa de 1600 IH/año (2007)
1990-98: 26.000 hospitalizaciones/año
458 muertes/año

FDA:

Evaluación del Riesgo Hepático del Paracetamol
Meeting: 29–30 junio 2009

13/01/2011 limita la cantidad a 325 mg en productos de Prescripción combinados

Los pacientes No deberían tomar alcohol



It you are a resident of Canada, click here

Privacy Policy | Legal Notice | En Español

Product Locator

Shop Online

TYLENOL® & Safety | News & Offers | Ask Us

Head & Body

Arthritis

Sinus & Allergy

Cold & Flu

Pain & Sleeplessness

Children

Our Products

News & Offers

New Initiatives to Help Encourage Appropriate Use of Acetaminophen

PRINT

EMAIL

New Dosing Instructions

Coming Fall 2011

Acetaminophen, the active ingredient in Tylenol®, can be found in more than 500 over-the-counter (OTC) and prescription medications, such as Tylenol®, Sudafed®, Triple Action®, NyQuil®, Percocet®, and Vicodin®. Acetaminophen is safe when used as directed, but when too much is taken (overdose), it can cause liver damage. Some people accidentally exceed the recommended dose when taking multiple products at the same time, often without realizing they contain acetaminophen or by not reading and following the dosing instructions.

To help encourage appropriate acetaminophen use and reduce the risk of accidental overdose, the makers of Extra Strength Tylenol® are implementing new dosing instructions lowering the maximum daily dose for single-ingredient Extra Strength Tylenol® (acetaminophen) products sold in the U.S. from 8 tablets (4,000 mg) to 6 tablets (3,000 mg). The dosing interval will also change from 2 pills every 4 – 6 hours to 2 pills every 6 hours. The new dosing instructions are being implemented in an effort to lessen the likelihood of accidental overdose.

Look for the new dosing instructions on Extra Strength Tylenol® product packages in the U.S. beginning in the fall of 2011.* Consumers can continue to use their Tylenol® and other adult acetaminophen-containing products as currently labeled. The company is working closely with other manufacturers of acetaminophen products to help ensure consistency in dosing instructions.

Ahora vamos a trabajar:

Paracetamol

Dar Información a los Pacientes
Instrucciones
Advertencias

Estrategias Farmacológicas

Paracetamol

AINEs orales / Tópicos / Coxibs

Tramadol - Opioides

IA: corticoides - Ac. Hialurónico

Glucosamina - Condroitinsulfato

Diacereína

Insaponificables palta-soja

Antidepresivos: duloxetina

Hidroxiclороquina- Estrógenos- bifosfonatos - Vit E
S-adenosylmetionina-Tanezumab- Tetraciclinas

¿Qué son los AINEs?

5.000 Años

Aspirina 1897



indometacina	1964
ibuprofeno	1969
diclofenac	1974
naproxeno	1976



Son los fármacos más consumidos

Mercado de AINEs la Argentina

A.A.S	Diclofenac	Meloxicam
Aceclofenac	Dipirone	Nabumetona
Acemetacina	Etodolac	Naproxeno
Ac.meclofenámico	Etoricoxib	Nimesulida
Ac. mefenamico	Fenbufen	Oxaprozin
Ac. flufenamico	Fenoprofen	Paracetamol
Ac. niflumico	Flurbiprofen	Piroxicam
Ac. tioprofenico	Glafenina	Pirprofen
Azapropazona	Glucametacina	Proglumetacina
Butibufeno	Ibuprofeno	Propifenazona
Celecoxib	Isoxicam	Sulindac
Clonixinato	Indometacina	Suprofen
Dexibuprofeno	Ketoprofeno	Talniflumato
Dexketoprofeno	Ketorolac	Tenoxicam
DiFlunisal		Tolmetin

MUCHAS NOVEDADES!!!!

La última Innovación...!!!!

MORRISTOWN, NJ, 23 Mayo , 2011

"Bayer HealthCare's Consumer Care: anunció la introducción de Bayer®Advanced Aspirin, la Nueva generación de aspirina para el dolor

Usa Tecnología Pro-Release™

Está clínicamente probado que alivia el dolor
El doble de rápido que la vieja Aspirina Bayer®".



El mercado de AINEs

Mercado Mundial 20.000 Millones

Ann Rev Med 2010;61:17-33

70 millones prescripción = 2.000 millones

N Engl J Med 1999;340:1888-99

100 millones de prescripciones de coxib

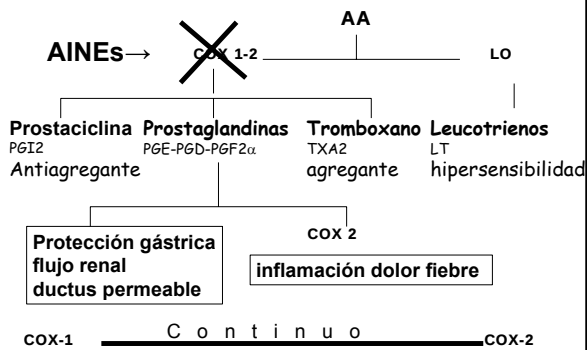
JAMA 2001;286:954

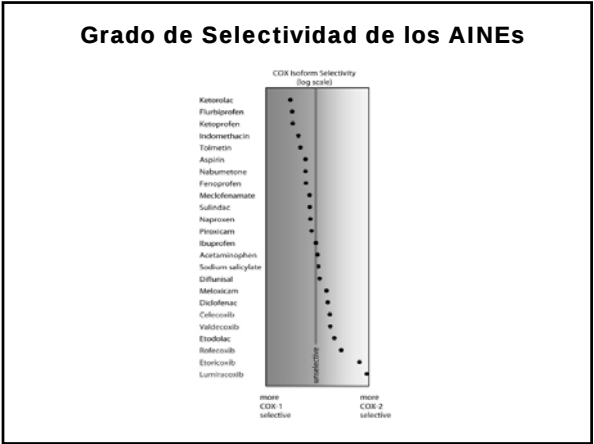
7000 millones USA en Coxibs 2004

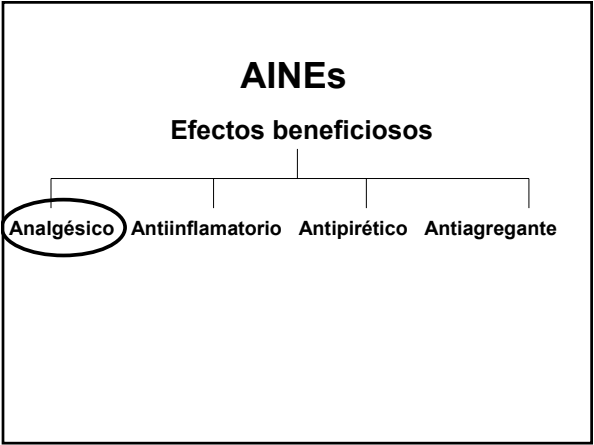
Lancet 2004;364:639-40



AINEs: Funciones de Prostaglandinas

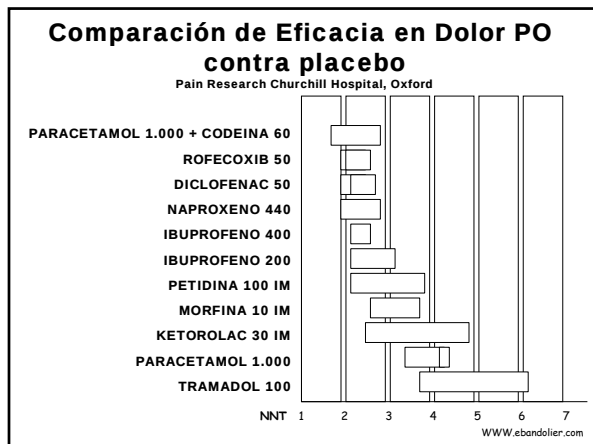


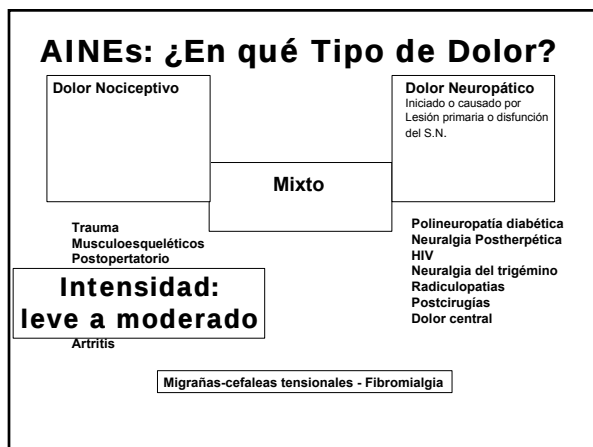


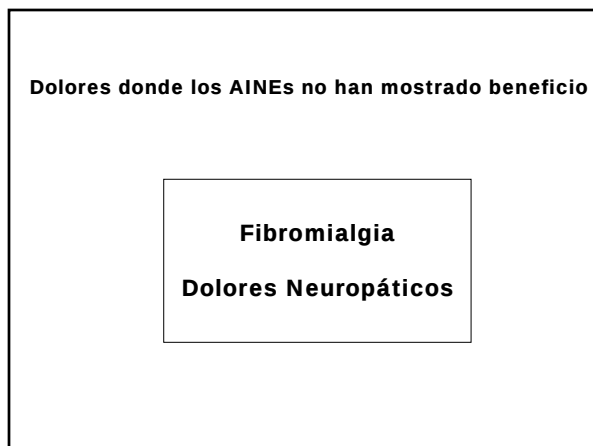


AINEs :

¿Tienen Diferente Eficacia Analgésica?







AINEs y efecto analgésico

Mecanismo: periférico y central

Menor eficacia analgésica que los opioides

Similar eficacia analgésica entre ellos

Eficacia en dolores leves a moderados

“Efecto techo”

Efecto ahorrador de opioides-analg.balanceda

AINEs TOPICOS:

Por décadas el uso de AINEs tópicos ha sido tema de controversia

2009 Inglaterra: 3,8 millones de prescripciones

EE.UU: FDA aprobó su uso 2007

Evidencias de Eficacia y Seguridad

Dolor Agudo: AINEs Tópicos:

Una Alternativa eficaz en dolor agudo por injuria
Músculo-esquelética

TOPICAL NSAIDS FOR ACUTE PAIN IN ADULTS
Massey Thomas, Derry Sheena, Moore R Andrew, McQuay Henry J

The Cochrane Library, Issue 03, 2010
Art. No. CD007402. DOI: 10.1002/14651858.CD007402.pub6



Conclusiones: los AINEs tópicos pueden brindar un adecuado alivio del dolor en esguinces y lesiones por sobre uso, similar a los AINEs orales. El efecto analgésico entre diclofenac, ibuprofeno, ketoprofeno y piroxicam es parecido

47 ECC de alta calidad

An alternative to oral NSAIDs for acute musculoskeletal injuries

A topical NSAID can relieve acute musculoskeletal pain, with little risk of side effects.

VOL 60, NO 3 | MARCH 2011 | THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE

PRACTICE CHANGER

For patients with acute musculoskeletal injuries, topical NSAIDs are an effective alternative for pain relief.¹

STRENGTH OF RECOMMENDATION

A: Based on a meta-analysis of 47 high-quality randomized clinical trials.

Massey T, Derry S, Moore RA, et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD007402.

A 10-day supply of oral ibuprofen (plain tablets) costs about \$3, while diclofenac gel costs about \$65.

AINEs Tópicos

OSTEOARTHRITIS

National clinical guideline for care and management in adults

RECOMMENDATIONS

R21 Healthcare professionals should consider offering paracetamol for pain relief in addition to core treatment (see Fig 3.2); regular dosing may be required. Paracetamol and/or topical NSAIDs should be considered ahead of oral NSAIDs, COX-2 inhibitors or opioids.

Citation for this document

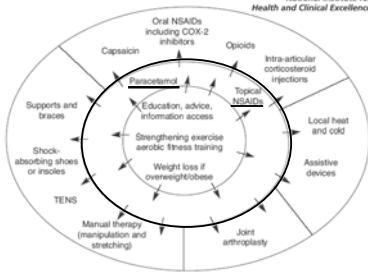
National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.



National Institute for Health and Clinical Excellence

AINEs Tópicos y Artrosis

Targeting treatment



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



National Institute for Health and Clinical Excellence

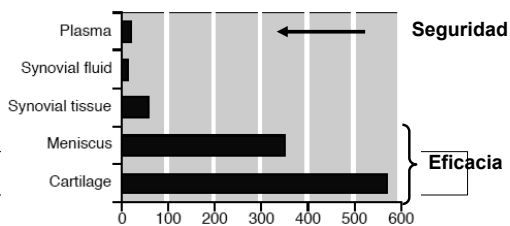
AINEs Tópicos

Table 2 American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of pharmacological therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee [24]

Pharmacological Recommendations for the Initial Management of Hand OA	Pharmacological Recommendations for the Initial Management of Knee OA	Pharmacological Recommendations for the Initial Management of Hip OA
Use one or more of the following: - Topical capsaicin <u>Topical NSAIDs</u>, including trolamine salicylate - Oral NSAIDs, including COX-2 selective inhibitors - Tramadol Should not use the following: - Intraarticular therapies - Opioid analgesics Recommend that persons age >75 years should use topical rather than oral NSAIDs. In persons age <75 years, the TEP expressed no preference for using topical rather than oral NSAIDs.	Use one of the following: - Acetaminophen - Oral NSAIDs <u>Topical NSAIDs</u> - Tramadol - Intraarticular corticosteroid injections Should not use the following: - Chondroitin sulfate - Glucosamine - Topical capsaicin No recommendations regarding the use: - Intraarticular hyaluronates - Duloxetine - Opioid	Use one of the following: - Acetaminophen - Oral NSAIDs - Tramadol - Intraarticular corticosteroid injections Should not use the following: - Chondroitin sulfate - Glucosamine No recommendation regarding the use: <u>Topical NSAIDs</u> - Intraarticular hyaluronate injections - Duloxetine - Opioid analgesics

AINEs Tópicos:

Concentraciones de ketoprofeno luego de una aplicación tópica.
Concentraciones medias máximas ng/ml



Ahora vamos a trabajar:

AINEs Tópicos

Dar Información a los Pacientes
Instrucciones de Uso

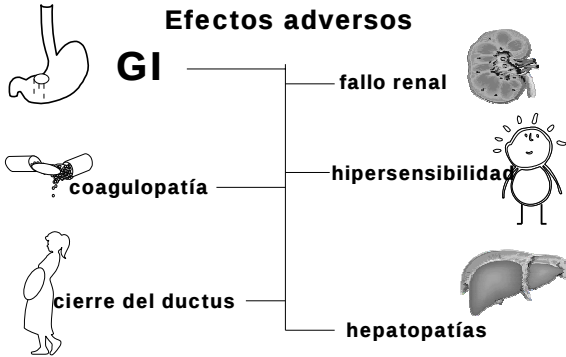
AINEs:

¿Tienen diferente Perfil de Efectos Adversos?



AINEs

Efectos adversos



AINEs

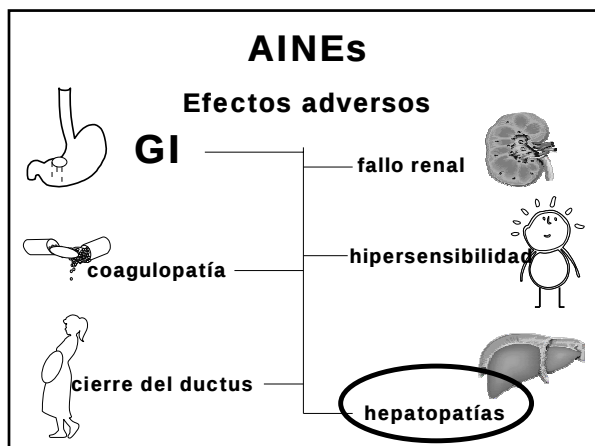
Efectos adversos

últimos años hemos aprendido

Efectos trombóticos !

IAM - ACV
Muerte





AINEs: Hepatototoxicidad

NSAID-Associated Liver Adverse Events In Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Group	N for Analysis	Transaminases $>3 \times$ Upper Limit of Normal		Liver-Related Discontinuations	
		Percent of Patients (95% CI)	N for Analysis	Percent of Patients (95% CI)	
Placebo	4084	0.29 (0.17 to 0.51)	2522	0.08 (0.02 to 0.29)	
Diclofenac	6345	3.55 (3.12 to 4.03)	4469	2.17 (1.78 to 2.64)	
Ibuprofen	3516	0.43 (0.26 to 0.70)	3151	0.06 (0.02 to 0.23)	
Naproxen	6249	0.43 (0.30 to 0.63)	8382	0.06 (0.03 to 0.14)	
Meloxicam	10,048	0.19 (0.12 to 0.30)	298	0.00 (0.00 to 1.27)	
Celecoxib	12,750	0.42 (0.32 to 0.54)	10,369	0.08 (0.04 to 0.15)	
Rofecoxib	7349	1.80 (1.52 to 2.13)	9023	0.16 (0.09 to 0.26)	
Valdecoxib	2555	0.04 (0.01 to 0.22)	Not reported	Not reported	

Sem Arthritis Rheum 2008;38:165-87

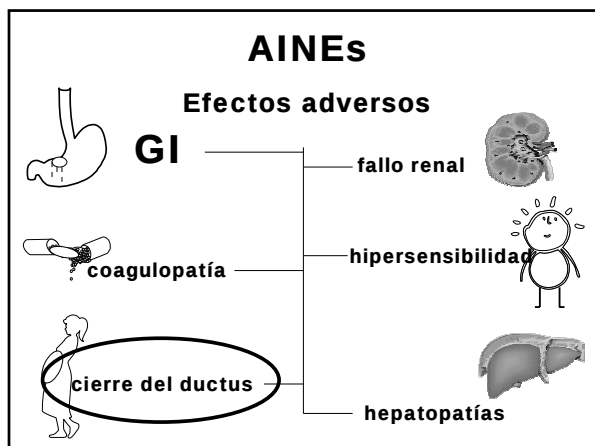
AINEs: Hepatototoxicidad

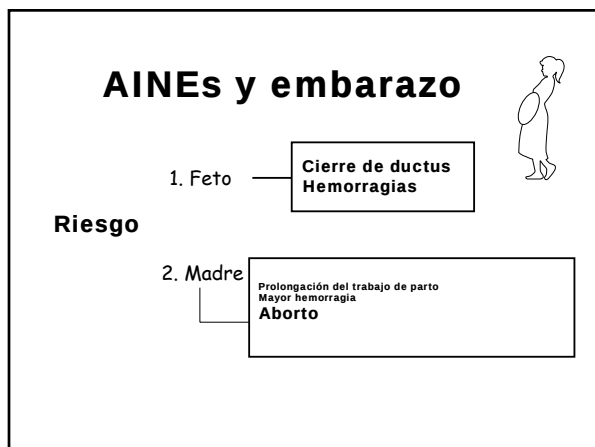
Infrecuente - Habitualmente leve

TGO-TGP x 2-3 suspender

Retiros: 2007 Lumiracoxib 2009 Nimesulida

Paracetamol en dosis altas





EMBARAZO y AINES

¿qué analgésico recomiendo?



Mejor Evitarlos – Medidas No Farmacológicas

Paracetamol (clase A) Menos Riesgo

Ibuprofeno- AAS (clase C)

**30 semanas (clase D)
CONTRAINDICADO**

LACTANCIA y AINES

Paracetamol más seguro

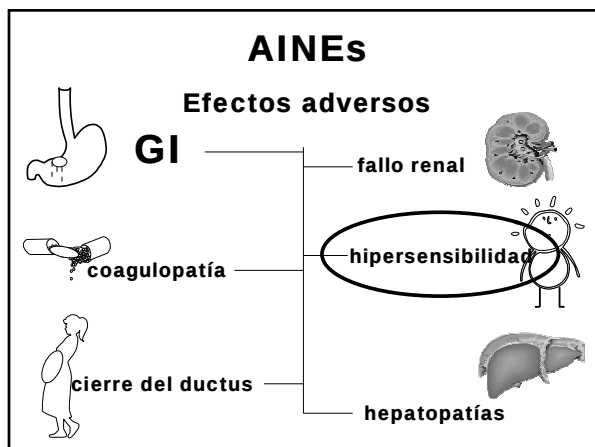
Acute Pain Management Scientific Evidence Third Edition 2010
Australian and New Zealand College of Anaesthetist and Faculty of Pain Medicine

AINES: ibuprofeno

DRUG THERAPY FOR
BREAST-FEEDING WOMEN
SHINYA ITO, M.D.



The New England Journal of Medicine July 13, 2000 Volume 343 Number 2



AINES: Hipersensibilidad

Hypersensitivity to NSAIDs classification, diagnosis and management: Review-
Allergy 2011;66:818-29

Incidencia: AINES 2^{da} causa medicamentosa
baja en niños
0,5-20% en adultos
5-10% en asmáticos
40% (asma, rinitis, pólipos, sinusitis)

Urticaria – Angioedema - Rinitis
Asma - Shock anafiláctico

Mecanismos: farmacológicos e inmunológicos

Prostaglandinas ← ~~Cox~~ ← **AA** → LO → **Leucotrienos**

AINEs: Hipersensibilidad

¿Pacientes con Hipersensibilidad o Alergia, que hago?

Group A: NSAIDs cross-reacting in majority of hypersensitive patients (60–100%)

Ibuprofen	Etololac
Indomethacin	Diclofenac
Sulindac	Ketoprofen
Naproxen	Flurbiprofen
Fenoprofen	Piroxicam
Meclofenamate	Nabumetone
Ketorolac	Mefenamic acid

AINEs: Hipersensibilidad

¿Pacientes con Hipersensibilidad?

SE DEBEN EVITAR CUALQUIER AINE

Alternativa: Paracetamol

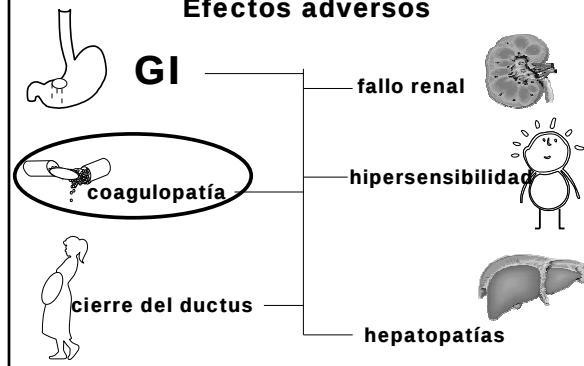
Asma por aspirina celecoxib fue seguro
Chest 2002;121:1812-1817

Alergia cutánea: celecoxib podría utilizarse
3,6% reacción cruzada (119 de 3304 hipersensibles)

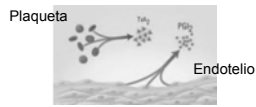
Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs):
a systematic structured review of the literature
Arch Dermatol Res. 2007; 299(4): 168–175.



AINEs Efectos adversos



AINEs: Alteran la coagulación



> Riesgo de hemorragias

El tiempo de sangría es mal predictor del riesgo hemorrágico

AAS inhibición Irreversible

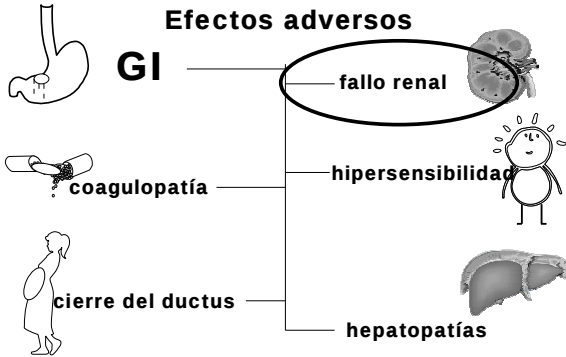
Otros AINEs según duración de acción

Paracetamol – Clonixinato – Dipirona - Coxibs

¿Qué Interacciones Farmacológicas pueden ocurrir?

AINEs

Efectos adversos



Efectos renales de los AINEs

Riñón: COX-1 y COX-2
PG rol fisiológico:
vasodilatación / natriuresis
↑ FSR en estados de hipoperfusión

AINEs: ↑ riesgo:
Fallo renal

Edema 30%
HTA 20%
ICC
Nefritis intersticial - papilitis



Efectos renales de los AINEs

Se debería evitar los AINEs en pacientes con Factores de Riesgo Renal

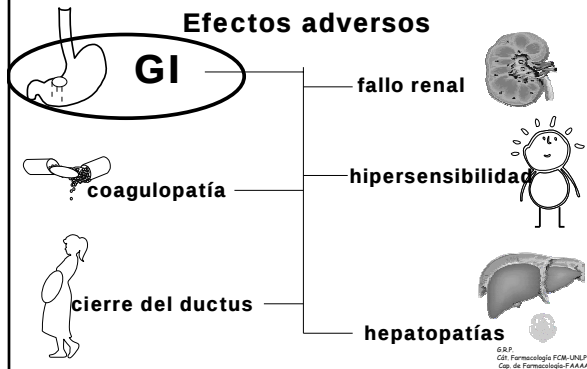
Si son necesarios: Monitorear la función renal

Paracetamol:
Elección en pacientes con Enfermedad Renal
Su uso crónico debe vigilarse

Analgesic and the Kidney: Recommendations.
Am J Kidney Dis 1996;27:162-165

AINEs

Efectos adversos



Riesgo de Efectos Adversos Graves por AINEs

Casos x millón/hab/año	
HDA	150
Alergias	3
Hepatitis	2
Agranulocitosis	0.5
Sind. St. Jhonson	0.5

Buttl Groc 2004;17:11

**¿Cuál es el mayor problema
de los AINEs?**

Toxicidad Gastrointestinal

Úlcera sintomática
Úlcera complicada
Hemorragia GI
Perforación

**Morbimortalidad por complicaciones
GI debido a AINEs**

16.500 muertes

107.000 hospitalizaciones

2000 millones US\$

N Engl J Med 1999;340:1888-99

Riesgo de HDA por AINEs

Edad: > 65 años

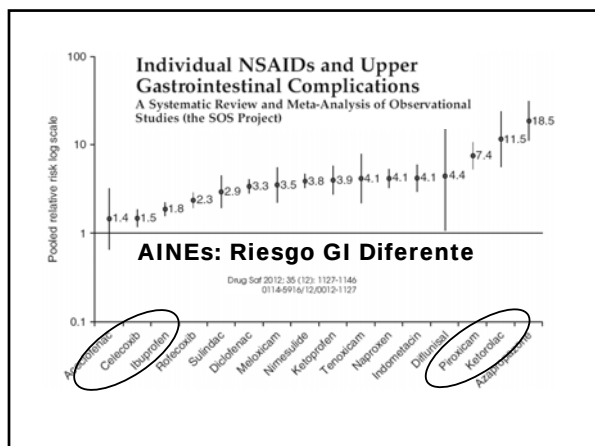
Dosis

Tipo de AINE

Antecedentes

Uso de otros fármacos

H. Pylori



¿Cuándo hacer prevención de las complicaciones GI cuando se administran AINEs?

Dependerá del Riesgo

Primer problema

Identificar el RIESGO del paciente

Segundo Problema

Seleccionar la estrategia más ADECUADA
(relación beneficio/riesgo/costo más favorable)

¿Cómo Identificamos el RIESGO del paciente?

Table 1. Patients at increased risk for NSAID GI toxicity

High risk
1. History of a previously complicated ulcer, especially recent
2. Multiple (>2) risk factors
Moderate risk (1–2 risk factors)
1. Age >65 years
2. High dose NSAID therapy
3. A previous history of uncomplicated ulcer
4. Concurrent use of aspirin (including low dose) corticosteroids or anticoagulants
Low risk
1. No risk factors

Am J Gastroenterol 2009; 104:728–738

Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications

Downloaded from ascelibrary.org by University of California, San Diego on 06/01/14. Copyright ASCE. For more information on this copyright notice please go to the journal website at ascelibrary.org.

El Segundo Problema

Estrategias que han mostrado beneficios

Inhibidores de la Bomba de Protones

Misoprostol

Doble Dosis de antagonistas H2

Rostom A, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD002296.

Inhibidores COX-2



Inhibidores de la Bomba de Protones

Son los fármacos preferidos para profilaxis de las Complicaciones GI de los AINEs y AAS

Consenso 2008 ACCF/ACG/AHA-Reducción del riesgo GI de AINEs y antiplaquetarios
Circulation 2008;118:1894-1909
J Am College Cardiolgy 2008
Am J Gastroenterology 2008

Omeprazol 20 mg/día
Más costo/Efectivo

Ahora vamos a trabajar:

Protección GI

Menciones varios ejemplos
De pacientes que Deben o NO Recibirla

Y algunas Instrucciones de Uso

AINEs

Efectos adversos

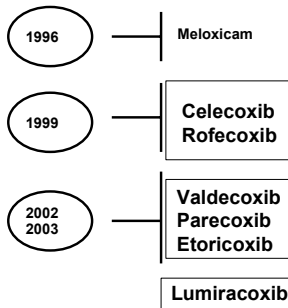
últimos años hemos aprendido

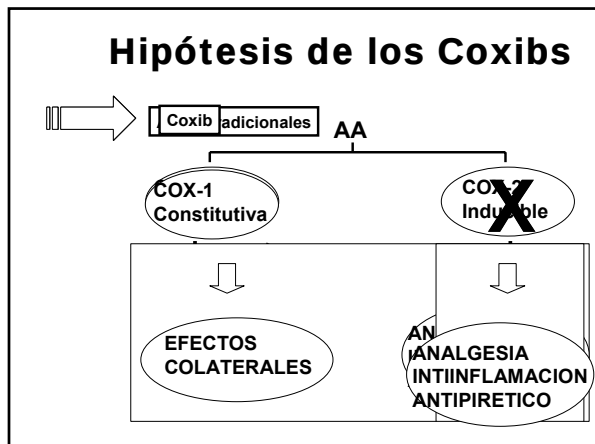
Efectos trombóticos !

IAM - ACV
Muerte



Introducción de los Coxibs





Los Coxib: un éxito comercial

7.000 millones US\$ en 2004
Lancet 2004;364:639-40

2500 millones US\$ en rofecoxib
N Engl J Med 2004;351:1707-09

Retiro del rofecoxib 30 de septiembre de 2004

APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx Study)
N Engl J Med 2005;352:1092-102

Incidencia IAM y ACV

rofecoxib	15 x 1.000 pte/año
placebo	7.5 x 1.000 pte/año

Aumenta al doble el riesgo de eventos CV

Retiro del rofecoxib

30 de septiembre de 2004

EEUU se calculan 88.000 y 139.000 eventos CV
La mayor tragedia farmacológica

BMJ 2004;329:1293

BMJ 2004;329:1293

Retiro del rofecoxib

30 de septiembre de 2004

La ANMAT suspende su comercialización:
Disposición n° 5997/2004

Merck enfrentó: 30.000 demandas judiciales

Arreglo por 4.850 millones U\$

Pfizer: 894 millones celecoxib y valdecoxib
1.300 por publicidad engañosa por valdecoxib

Lesson Learned from the COX-2 Saga Annu Rev Med 2010;61:17-33

Lesson Learned from the COX-2 Saga Annu Rev Med 2010;61:17-33

[illegible]

COXIBS
Retiro del mercado

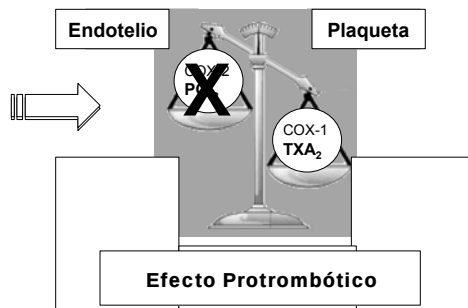
4 de 6 COXIBS
Han sido retirados
por Inseguridad
Rofecoxib valdecoxib parecoxib
lumiracoxib

Coxibs disponibles en Argentina

celecoxib y etoricoxib

¿Tienen
ventajas terapéutica?

¿Qué mecanismo explica el efecto protrombótico?



Los Coxibs: ¿Qué fue lo mejor?

CLASS	celecoxib	JAMA 2000;284:1247-55
VIGOR	rofecoxib	N Engl J Med 2000;343:1520-28
TARGET	lumiracoxib	Lancet 2004;364:665-674
MEDAL	etoricoxib	Lancet 2006;368:1771-81 Lancet 2007;369:465-73

PRECISION

Prospective Randomized Evaluation Of Celecoxib Integrated Safety
Vs Ibuprofen Or Naproxen: 20.000 pacientes alto riesgo CV

Grandes Estudios

Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*

www.thelancet.com Published online May 30, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)

Methods We undertook meta-analyses of 280 trials of NSAIDs versus placebo (124 513 participants, 68 342 person-years) and 474 trials of one NSAID versus another NSAID (229 296 participants, 165 456 person-years). The main outcomes were major vascular events (non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or vascular death); major coronary events (non-fatal myocardial infarction or coronary death); stroke; mortality; heart failure; and upper gastrointestinal complications (perforation, obstruction, or bleed).

754 ECC
353.000 participantes
233.000 pacientes/año

AINES:

Riesgo: Cardiovascular

EMA 2006

Diclofenac 150 mg/día ↑ RCV
Ibuprofeno 2400 mg/día ↑ RCV
Naproxeno 1000 mg/día ↓ RCV coxibs
Resto de AINES no hay suficientes datos

Kearney PM et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal antiinflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trial
BMJ 2006;332:1302-8

MacGettigan P et al. Cardiovascular risk and inhibition the cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase
JAMA 2006;296:1633-44

Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials

Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration*

www.thelancet.com Published online May 30, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)

Findings Major vascular events were increased by about a third by coxibs (rate ratio [RR] 1.37, 95% CI 1.14–1.66; $p=0.0009$) or diclofenac (1.41, 1.12–1.78; $p=0.0036$), chiefly due to an increase in major coronary events (coxibs 1.76, 1.31–2.37; $p=0.0001$; diclofenac 1.70, 1.19–2.41; $p=0.0032$). Ibuprofen also significantly increased major coronary events (2.22, 1.10–4.48; $p=0.0253$), but not major vascular events (1.44, 0.89–2.33).

Naproxen did not significantly increase major vascular events (0.93, 0.69–1.27). Vascular death was increased significantly by coxibs (1.58, 99% CI 1.00–2.49; $p=0.0103$) and diclofenac (1.65, 0.95–2.85, $p=0.0187$), non-significantly by ibuprofen (1.90, 0.56–6.41; $p=0.17$), but not by naproxen (1.08, 0.48–2.47, $p=0.80$).

Aumento absoluto de riesgo CV:
Paciente con Riesgo CV Moderado:

3 casos adicionales (IAM) cada 1000 pacientes/año
1 morirá

control: 8 eventos 1000 pacientes/año

Coxib o diclofenac: 11 eventos 1000 pacientes/año

(Pequeño pero Relevante !!!)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14 June 2013
EMA/353084/2013

**PRAC recommends the same cardiovascular precautions
for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors**

The European Medicines Agency's Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) has concluded that the effects of the painkiller diclofenac on the heart and circulation when given systemically (by means such as capsules, tablets or injections) are similar to those of selective COX-2 inhibitors, another group of painkillers. This applies particularly when diclofenac is used at a high dose (150 mg daily) and for long-term treatment. The PRAC concluded that the benefits of diclofenac still outweigh the risks but recommended that the precautions already in place to minimise the risks of arterial thromboembolic events (blood clots in the arteries) with selective COX-2 inhibitors should also be applied to diclofenac.

AINES: 2^{da} alternativa
¿Cuál elegir?

¿Cuáles fueron los más evaluados?

Rofecoxib
Valdecoxib
Lumiracoxib
Celecoxib
Etoricoxib
Diclofenac
Ibuprofeno
Naproxeno

¿Cuál AINE Usar?

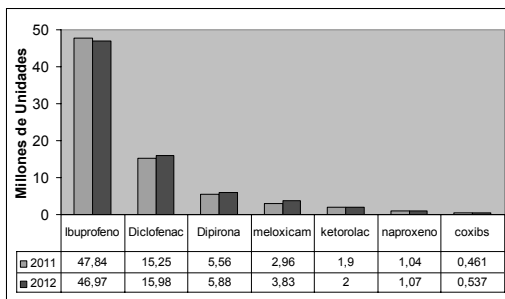
¿qué dosis y cuanto tiempo?

La Más baja posible, el Menor tiempo posible

Ibuprofeno
Naproxeno
Celecoxib
Diclofenac
Meloxicam

¿Qué AINEs Usamos en Argentina?

IMS Argentina



ANCIANOS y AINEs

I Paracetamol Tratamiento Inicial - Dosis hasta 4 gr/día (FR)

II AINEs y Coxibs rara vez deben ser considerados (FR)

III Si recibe Aines NS

debe recibir IBP

IV Si recibe COXIB y AAS

debe recibir IBP

Ketorolac No Recomendado por Mayor Riesgo

SPECIAL ARTICLE

JAGS 57:1331-1346, 2009
Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons
American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons



Ahora vamos a trabajar:

AINEs: ¿hacemos un repaso?

Dar Información a los Pacientes
Instrucciones de Uso

AINEs: De venta Libre

¿Qué información tenemos?



Estrategias Farmacológicas

Paracetamol

AINEs orales / Tópicos / Coxibs

Tramadol - Opioides

IA: corticoides - Ac. Hialurónico

Glucosamina - Condroitinsulfato

Diacereína

Insaponificables palta-soja

Antidepresivos: duloxetina

Hidroxiclolorquina- Estrógenos- bifosfonatos - Vit E
S-adenosylmetionina-Tanezumab- Tetraciclinas

Estrategias Farmacológicas

Paracetamol

AINEs orales / Tópicos / Coxibs

Tramadol - Opioides

IA: corticoides - Ac. Hialurónico

Glucosamina - Condroitinsulfato

Diacereína

Insaponificables palta-soja

Antidepresivos: duloxetina

Hidroxiclороquina- Estrógenos- bifosfonatos - Vit E
S-adenosylmetionina-Tanezumab- Tetraciclinas

Glucocorticoides: Intraarticular

Tratamiento con corticosteroide intraarticular para la osteoartritis
de la rodilla

Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bouwse R, Wells G

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2

Resultados principales

Se incluyeron 28 ensayos (1973 participantes)

Hubo pruebas de disminución del dolor durante dos semanas (el RR fue 1,81 [IC del 95%: 1,09 a 3,00]) y tres semanas (el RR fue 3,11 [IC del 95%: 1,61 a 6,01]), pero no hubo pruebas de eficacia para mejorar la función.

Entre las cuatro y las 24 semanas después de la inyección, no hubo pruebas de un efecto sobre el dolor y la función (estudios

Alivio del Dolor por pocas semanas

Cadera: Uso Limitado por dificultades técnicas

Triamcinolona - Prednisolona - Metilprednisolona - Betametasona

Glucocorticoides: Intraarticular

Table 4. Pharmacologic recommendations for the initial management of knee OA*

We conditionally recommend that patients with knee OA should use one of the following:

Acetaminophen
Oral NSAIDs
Topical NSAIDs
Tramadol
Intraarticular corticosteroid injections

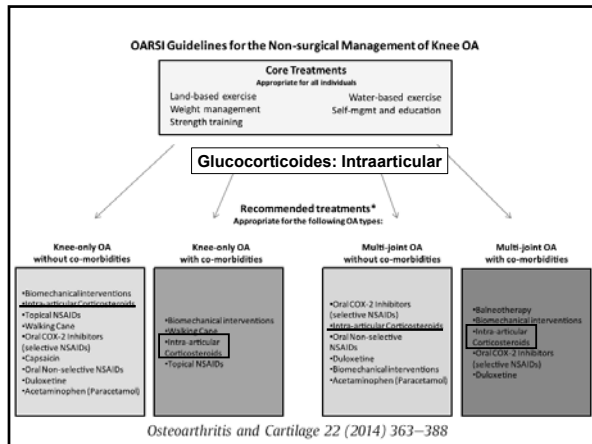
Table 6. Pharmacologic recommendations for the initial management of hip OA*

We conditionally recommend that patients with hip OA should use one of the following:

Acetaminophen
Oral NSAIDs
Tramadol
Intraarticular corticosteroid injections

American College of Rheumatology 2012
Recommendations for the Use of
Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies
in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee

Arthritis Care & Research
Vol, 64, No. 4, April 2012, pp 465-474



Acido Hialurónico: Intraarticular

Componente: normal del líquido sinovial: viscoelasticidad

Evidencias: Más de 80 EC y 17 RS.

Rodilla
Cadera

Eficacia Controvertida

Inicio lento: 4 semanas, pico 8 s, efecto residual 24s

CARO

Hyalart®
Ácido Hialurónico
Solución Inyectable
Via Intraarticular Exclusiva
Hialina Natural
EXTRINSECA SIN RECETA
Antiartroscópico Intraarticular



Guías de Práctica Clínica

Acido Hialurónico: Intraarticular

Table 4. Pharmacologic recommendations for the initial management of knee OA*

We have no recommendations regarding the use of
intraarticular hyaluronates, duloxetine, and opioid analgesics

Table 6. Pharmacologic recommendations for the initial management of hip OA*

We have no recommendation regarding the use of the following:
Topical NSAIDs
intraarticular hyaluronate injections
Duloxetine

American College of Rheumatology 2012
Recommendations for the Use of
Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies
in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee

Arthritis Care & Research
Vol. 64, No. 5, April 2012, pp 465–474

Guías de Práctica Clínica
Acido Hialurónico: Intraarticular



Tratamiento con Resultados Inciertos

Recomendación: Incierta

Acido Hialurónico: Intraarticular



**Viscosupplementation for Osteoarthritis
of the Knee**

David J. Hunter, M.B., B.S., Ph.D.
N Engl J Med 2015;372:1040-7.
DOI: 10.1056/NEJMct1215534

Estrategias Farmacológicas

Paracetamol

AINEs orales / Tópicos / Coxibs

Tramadol - Opioides

IA: corticoides - Ac. Hialurónico

Glucosamina - Condroitinsulfato

Diacereína

Insaponificables palta-soja

Antidepresivos: duloxetina

Hidroxicloroquina- Estrógenos- bifosfonatos – Vit E
S-adenosylmetionina-Tanezumab- Tetraciclinas

Glucosamina – Condroitin

Nutraceuticos , reconstituyentes del cartilago, suplementos dietarios
SYSADOAS (Symptomatic Slow Acting Drugs for OA)

Glucosamina: amino azucar humano → Glucosaminoglucano → cartilago

Condroitin: gel altamente hidrofílico → macro polisacaridos

Vía Oral: parcialmente absorbidos
Lento inicio 6-8 semanas

Aumentan: Utilización y Ventas: Glucosamina



2003: 1200 millones dólares
2008: 2000
2013: 2300 (estimado)

Asotrex®
Glucosamina sulfato - Condroitina sulfato sódica
Capítulo 9 y prólogo para la 10ª edición



Glucosamina – Condroitin: ¿Eficacia?

Towheed T. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis
Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009
In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub1

25 ECC: 5000

Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients
with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis
BMJ 2010;341:c4675

10 ECC 3800 pacientes

Conclusions Compared with placebo, glucosamine,
chondroitin, and their combination do not reduce joint
pain or have an impact on narrowing of joint space. Health
authorities and health insurers should not cover the costs
of these preparations, and new prescriptions to patients
who have not received treatment should be discouraged.

Nula o dudosa eficacia
No parecen superiores a placebo

Guías de Práctica Clínica

Arthritis Care & Research
Vol 16, No 4, July 2002, pp 455-474
DOI: 10.1006/j.arth.2002.1208
© 2002 American College of Rheumatology
0883-7286/02/1604-0000\$12.00

American College of Rheumatology 2012
Recommendations for the Use of
Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies
in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee

We **conditionally** recommend that patients with knee OA
should not use the following:
Chondroitin sulfate
Glucosamine



RECOMMENDATION

R19 The use of glucosamine or chondroitin products is not recommended for the treatment of osteoarthritis.

Seguros

Guías de Práctica Clínica

Glucosamina – Condroitin



Osteoarthritis and Cartilage 22 (2014) 363–388

Tratamiento con Resultados Inciertos

Recomendación: su uso no es apropiado

Estrategias Farmacológicas

Paracetamol

AINEs orales / Tópicos / Coxibs

Tramadol - Opioides

IA: corticoides - Ac. Hialurónico

Glucosamina - Condroitinsulfato

Diacereína

Insaponificables palta-soja

Antidepresivos: duloxetina

Hidroxicloroquina- Estrógenos– bifosfonatos – Vit E
S-adenosylmetionina-Tanezumab- Tetraciclinas



Diacereína

Inhibe IL 1 β - ↓ metaloproteínasa
No aprobada FDA

Diacerein for osteoarthritis.
Fidelix TSA., Soares B et al. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009
In: The Cochrane Library, Issue 01, Art. No. CD005117. DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub1

7 EC de moderada y alta calidad
2000 pacientes OA de rodilla y cadera
100 mg diacereína (50 mg 2 x día) duración: 2 meses a 3 años

Buena Calidad: beneficio pequeño sobre el dolor.
EA: GI frecuentes diarrea - rush

Conclusión:
"Es necesario más investigación para confirmar la eficacia a corto y largo plazo y evaluar su toxicidad en el tratamiento de la OA"

Guías de Práctica Clínica

Diacereína



Tratamiento con Resultados Inciertos

Recomendación: Incierta

Estrategias Farmacológicas

Paracetamol

AINEs orales / Tópicos / Coxibs

Tramadol - Opioides

IA: corticoides - Ac. Hialurónico

Glucosamina - Condroitinsulfato

Diacereína

Insaponificables palta-soja

Antidepresivos: duloxetina

Hidroxicloroquina- Estrógenos- bifosfonatos – Vit E
S-adenosylmetionina-Tanezumab- Tetraciclinas

Insaponificables Palta y Soja

Mecanismo: Inhibe Interlequina 1

4 EC (financiados por IF)

664 pacientes OA: rodilla: (58%) cadera (42%)

300 mg IPS vs. placebo

6 meses (rango: 3–12 meses).

Chritensen R, et al. Symptomatic efficacy of avocado soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Osteoarthritis and Cartilage 2008;16:399-408.

Insuficiente Evaluación dudosa o Nula eficacia



Estrategias Farmacológicas

Paracetamol

AINEs orales / Tópicos / Coxibs

Tramadol - Opioides

IA: corticoides - Ac. Hialurónico

Glucosamina - Condroitinsulfato

Diacereína

Insaponificables palta-soja

Antidepresivos: duloxetina

Hidroxicloroquina- Estrógenos- bifosfonatos – Vit E
S-adenosylmetionina-Tanezumab- Tetraciclinas

Duloxetina en Artrosis

2010 FDA aprobada: dolor ME: lumbalgias y Artrosis (2 ECCR)

Study OA-1: Two hundred fifty-six patients (N=128 on Cymbalta, N=128 on placebo) enrolled and 204 (80%) completed the study. Patients had a mean baseline pain rating of 6 on a numerical rating scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). After 13 weeks of treatment, patients taking Cymbalta had significantly greater pain reduction. Subgroup analyses did not indicate that there were differences in treatment outcomes as a function of NSAIDs use.

Study OA-2: Two hundred thirty-one patients (N=111 on Cymbalta, N=120 on placebo) enrolled and 173 (75%) completed the study. Patients had a mean baseline pain of 6 on a numerical rating scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). After 13 weeks of treatment, patients taking Cymbalta did not show a significantly greater pain reduction.

Muy Utilizada en algunos países

30 millones de personas 2004-2010

Duloxetina en Artrosis

Table 4. Pharmacologic recommendations for the initial management of knee OA*

We have no recommendations regarding the use of intraarticular hyaluronates, duloxetine and opioid analgesics

Table 6. Pharmacologic recommendations for the initial management of hip OA*

We have no recommendation regarding the use of the following:
Topical NSAIDs
Intraarticular hyaluronate injections
Duloxetine

American College of Rheumatology 2012
Recommendations for the Use of
Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies
in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee

Arthritis Care & Research
Vol, 64, No. 5, April 2012, pp 465–474

Medicina Complementaria y Alternativa Fitoterapia: en Artrosis

PHYTODOLOR ® Producto europeo

- *FRAXINUS EXCELSIOR* (fresno)
- *SOLIDAGO VIRGAUREA* (vara de oro)
- *POPULUS TREMULA* (álamo tembloroso)



MECANISMOS DE ACCIÓN

- Contiene iridoides, cumarinas, saponinas y fenilglucósidos.
- (-) PG vía Cox y Lox . También (-) hialuronidasa (disminuye la permeabilidad capilar).
- Antioxidante *in vitro* por > producción de SOD.
- (-) mieloperoxidasa, enzima liberada x granulocitos que activa al ácido hipoclorico, agente deletéreo de las articulaciones.
- (-) dihidrofolato-reductasa (aporta folatos para síntesis nucleótidos)

**La Ausencia de Evidencia
No Es
Evidencia de Ausencia**

**Siempre aparecen
«NOVEDADES»**



**Estudio Clínicos
y
Futuras “Novedades”**

**Estroncio cl
Milnacipran
Venlafaxina
Plasma rico en Plaquetas
Inhib de lipooxigenasa
Naproxcinod
Enzimas digestivas
Balicatib (inh osteoclastos)
Fulranumab**

Aprendizaje Basado en Problemas

Caso Clínico:



Ana Igésica de 72 años refiere dolor en cadera que limita sus actividades, desde hace un año. Inicialmente el dolor aparecía sólo cuando caminaba y se limitaba a la cara anterior de la cadera pero ahora se ha irradiado a la cara lateral y está presente en reposo. No presenta historia de trauma de cadera ni espalda y no presenta dolor ni rigidez de ninguna otra articulación.

Ha tomado 200 mg de ibuprofeno una o dos veces por día, sin mejoría. Es muy sedentaria, su IMC es de: 28 y el filtrado glomerular: 50ml/min.

¿Cómo debería tratada esta paciente?

¿Cuál será el tratamiento Farmacológico inicial?



Muchas Gracias
