

Facultad de Medicina «10 de Octubre», Ciudad Habana, Cuba

Valoración farmacológica de la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes ingresados con osteoartrosis.

* Yodú N., **Peña C., ***Torres Moya R., ****Guibert M.

* Profesor Auxiliar y Principal de Farmacología

** Profesor Auxiliar de Farmacología

*** Profesor Asistente de Reumatología, Jefe del Servicio Nacional de Reumatología Hospital 10 de Octubre

**** Profesor Asistente de Reumatología, Jefa Docente del Servicio Nacional de Reumatología Hospital 10 de Octubre

RESUMEN

La Osteoartrosis cursa con dolor como síntoma fundamental. La decisión terapéutica acerca del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en esta entidad se debate en la actualidad. Como afecta frecuentemente a pacientes ancianos, esto hace que la valoración de la relación beneficios/ riesgos de éstos fármacos, sea fundamental en su selección. Con el propósito de conocer cuáles eran los fármacos prescritos y en particular la forma de indicar los AINEs se realizó un estudio retrospectivo observacional, del tipo de indicación-prescripción, seleccionándose aleatoriamente 60 pacientes del total de ingresados por Osteoartrosis en el Servicio de Reumatología del Hospital «10 de Octubre», en un año (1999-2000). Los fármacos más empleados fueron los AINEs, conformando el 64,6% de los ciclos de analgésicos prescritos y dentro de éstos los derivados del ácido propiónico ocuparon la primacía, mientras que los analgésicos simples (Dipirona o Acetaminofén) ocuparon sólo el 35,9% de los ciclos. La indicación de AINEs como monoterapia predominó (54%), así como el tratamiento a pauta fija (94%). El 73,3 % de los pacientes que recibieron AINEs padecían de otra patología que les agravaba el riesgo para dicha indicación. El 63,6 % de éstos pacientes eran hipertensos y el 13,6 % tenían úlcera péptica. De los hipertensos que usaron AINEs el 36% empleó una combinación de los mismos. Debe hacerse una prescripción más racional de los AINEs en pacientes con Osteoartrosis. PALABRAS CLAVES: Osteoartrosis, Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

INTRODUCCIÓN

La Osteoartrosis (OA) es una de las patologías de consulta más frecuente para el

reumatólogo, el clínico y el médico de la familia. La OA afecta aproximadamente el 15% de la población Mundial 1. En EUA 80% de la pobla-

ción muestra algunos síntomas de OA a los 65 años², en el Reino Unido 45% por lo menos de los mayores de 65 años tienen síntomas de artritis y es responsable de casi un tercio de todas las consultas médicas². Generalmente el paciente afectado de OA es de la tercera edad, por lo que posee otras patologías que le causan morbilidad y resulta necesario con frecuencia emplear la polifarmacia. Los Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son uno de los fármacos más indicados para atenuar la sintomatología articular³ y son sobrevalorados como tratamiento sintomático por lo que se siguen recetando en grandes cantidades, cabe señalar que Mundialmente más de 30 millones de personas toman AINEs diariamente y 40% son mayores de 60 años⁴, sin embargo mucho se discute acerca de su real necesidad en el caso de pacientes afectados por Osteoartritis, existen evidencias que sugieren que un gran porcentaje de consumidores de AINEs a largo plazo pueden con seguridad ser tratados con analgésicos simples sin comprometer por esto su terapia⁵, ya que es posible que no siempre se presente inflamación o que ésta sea muy leve, por esta razón la osteoartritis es conocida también como osteoartritis, para indicar una enfermedad de las articulaciones en lugar de inflamación. Se tendrá presente que los AINEs solo cumplen un rol sintomático, no modifican el curso de la enfermedad⁶ y son una de las causas más comunes de reacciones adversas reportadas por las autoridades reguladoras de medicamento⁷. En el reino Unido los AINEs representan el 5% de todos los medicamentos recetados y son responsables del 25% de las reacciones adversas a medicamentos⁸ y un estimado de 3000-4000 muertes anuales corresponden a efectos adversos relacionados con AINEs⁹. No es de extrañar por tanto que el consumo masivo de estos medicamentos se asocie a lo que algunos autores consideran como una «epidemia silenciosa» de efectos adversos⁽¹⁰⁾

Es conocido que la asociación de AINEs lejos de potenciar el efecto analgésico como muchas veces se piensa al realizar la práctica clínica,

lo que trae aparejado en una mayor incidencia de efectos indeseables y aumenta el riesgo potencial de interacciones medicamentosas, por lo que deberemos siempre valorar al indicarlos su relación riesgo/beneficio⁽¹¹⁾.

Fue nuestro objetivo analizar cuales fueron los fármacos prescritos en pacientes ingresados con OA en el Servicio Nacional de Reumatología y analizar el modo de prescribir los AINEs en la muestra seleccionada.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población en estudio fueron los pacientes ingresados en el Hospital Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, en el período comprendido de abril del 1999 a marzo del 2000 con diagnóstico de osteoartritis (OA) según constaba en el Departamento de Archivo y Estadísticas del Hospital. Se incluyeron aleatoriamente 60 de los pacientes ingresados en el Servicio Nacional de Reumatología que tuvieron uno o más ingresos en el período. Se excluyeron aquellos cuyas historias clínicas resultaron incompletas, se extraviaron del Departamento, fueron atendidos en otros servicios o tuvieron ingreso en el hogar.

Cuando un paciente se trató con diferentes AINEs de manera secuencial, se analizó cada «ciclo de tratamiento» por separado.

Este estudio es descriptivo, retrospectivo, transversal, aplicado y según la clasificación para los Estudios de Utilización de Medicamentos se considerará como del tipo de indicación-prescripción.

La edad se consideró a partir de los 30 años, pues a edades inferiores este diagnóstico es poco frecuente. Entre otras variables se consideró: el sexo, los diferentes tipos y/o localizaciones de OA clasificados atendiendo al diagnóstico referido en la historia clínica, las causas que motivaron el ingreso y los «ciclos de tratamientos», siendo éstos, todos aquellos analgésicos indicados en cada paciente durante el ingreso, razón por la que la frecuencia absoluta de ésta variable no coincidió con

el número de pacientes incluidos.

Para conocer el modo de empleo de los AINEs utilizamos variables como:

-Tipo de indicación : Si el AINE fue prescrito en monoterapia o en combinación.

-Forma de dosificación: AINE indicado a dosis fija o a demanda sí dolor

-La realización de creatinina sérica se usó como parámetro evaluador de la función renal teniendo presente su limitación en pacientes ancianos. La creatinina se consideró de manera cualitativa como normal o patológica, según las normas nacionales o internacionales de acuerdo a la edad, el sexo y el peso .

-La realización de ajuste de dosis, se recogió de manera cualitativa, en los que se realizó o no solamente.

-Combinación de AINEs más empleados. -La variable «patologías de riesgo para el uso de AINEs», incluye aquellas de mayor importancia.

Las probables reacciones adversas por uso de AINEs reportadas durante el ingreso se clasificaron atendiendo al tipo de fármaco que se relacionó con su producción.

Los datos se extrajeron de las historias clínicas en un modelo diseñado al efecto. Otras variables fueron: otros fármacos empleados, posibles reacciones adversas, causas del cambio de AINES y tipo de combinaciones más empleadas. A todas las variables anteriores se les halló la frecuencia absoluta y relativa.

fármacos más indicados fueron: los analgésicos (64,4%), correspondiendo a analgésicos simples el 23,16% y a los AINEs el 41,24% restante; le siguieron en orden decreciente los psicofármacos y los corticoides sistémicos . (Ver gráfico 2).

Gráfico 1

Gráfico 2

Gráfico 3

RESULTADOS

El mayor porcentaje de individuos correspondió a pacientes mayores de 60 años (63,3%) siendo el sexo femenino (73,3 %) el más representado. La artrosis sin especificar localización (50%) fue el diagnóstico más frecuente, siguiéndole en orden decreciente la artrosis generalizada (22%) y de la rodilla (13%) . (Ver gráfico 1).

El motivo de ingreso más frecuente fue el dolor articular para un 83,3% de los casos.

En relación con la sintomatología articular los

De los analgésicos los más empleados fueron los simples (dipirona y paracetamol) con un 35,9% de las indicaciones luego los derivados del ácido propiónico (19,3%), siendo el más indicado el naproxeno; otros AINEs indicados fueron: ketorolaco (14%), indometacina (12,3%) y piroxican (10,5%). (Ver gráfico 3)

El 91,6% de los pacientes con OA recibieron monoterapia analgésica con AINEs (54,3%) y estos fueron indicados como una pauta fija de tratamiento en la mayoría de los casos (94,5%).

La dipirona fue el analgésico más utilizado en combinación (77,1% ciclos de tratamientos), combinándose con AINEs en el 71,4% de las ocasiones, en particular con derivados del ácido propiónico (28,5%) y con indometacina (22,9%), el piroxican se asoció a otro analgésico en el 11,4% de los ciclos de tratamientos. (Ver gráfico 4).

Solo al 80% de los pacientes con OA se les indicó creatinina sérica, correspondiendo al 78,18 % de los pacientes que recibieron AINEs, siendo la proporción de creatinina realizada, similar entre los que recibieron tratamiento con monoterapia o combinación. Un 10,41% de los pacientes a los que se les determinó creatinina, mostraron cifras elevadas de la misma, siendo todos del grupo que recibieron AINEs. En un 4,2% de los pacientes donde se realizó creatinina sérica se hicieron adecuaciones de dosis de los fármacos.

Se realizó cambio de AINE durante el ingreso en 18 pacientes (32,7%), no precisándose la causa en la mayoría de los casos (50%) y relacionándose con probables efectos adversos en el 22,2%.

Entre los fármacos que más frecuentemente se utilizaron conjuntamente con los AINEs, encontramos: los que actúan en el Sistema Nervioso Central (26,3%), en particular los psicofármacos (25%), los que actúan a nivel cardiovascular (17,4%) correspondiendo a fármacos para la hipertensión arterial el 12,9% de las indicaciones. Entre los antihipertensivos se encontraban: betabloqueadores, bloqueadores de los

canales de calcio e inhibidores de la enzima convertidora (Ver gráfico 5).

Luego en orden decreciente le siguieron los antimicrobianos (14,3%), los fármacos para síntomas digestivos (10,7%), las freprodatos para este estudio.

Gráfico 4

Gráfico 5

Las patologías asociadas a la OA relacionados con un mayor riesgo de efectos indeseados por el uso de AINEs fueron: la hipertensión arterial (63,6%), de éstos 27 casos recibieron AINEs (96,42%) y de ellos 10 (35,7%) habían recibido una combinación de estos fármacos; en orden decreciente le siguieron la úlcera péptica (13,6%), estando presente en un 66,7 % de los pacientes que recibieron AINEs, y finalmente los problemas que afectaban el sistema renal se presentaron en 11,3% de los pacientes.

Solo en 9 pacientes de los tratados con AINEs (16,4%) se recogieron en las historias clínicas, posibles efectos adversos relacionados con su uso, siendo las manifestaciones de rash y prurito las más frecuentes (44,4%).

Entre otros datos de interés encontramos que solo el 48,3% de los pacientes fueron pesados y el 10% se encontraba sobrepeso, el 11,7% de los casos tenían reflejado la fisioterapia como una medida no farmacológica del tratamiento y el 40% de los pacientes requirieron de algún fármaco por presentar algún síntoma digestivo indeseado.

DISCUSIÓN

El mayor porcentaje de ingresados con OA correspondió a individuos mayores de 60 años y del sexo femenino, lo cual parece estar relacionado con ser éste el grupo más sintomático, siendo el dolor la causa que más motivo el ingreso lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.(12)

Como el mayor porcentaje de pacientes no tuvieron un diagnóstico específico de la localización de la OA, no podemos discutir a profundidad este aspecto y solo señalaremos que la artrosis generalizada, cervical y de la rodilla, son una de las más frecuentes en estos pacientes.

Los fármacos más indicados en relación con la OA fueron los analgésicos (64,4%) y dentro de ellos solo un 35,9% de las indicaciones correspondieron a analgésicos simples (dipirona y paracetamol). Muchos autores han puesto a este último grupo como los fármacos de primera línea en el tratamiento de la OA debido a que son analgésicos sin tener un efecto antiinflamatorio importante, lo cual se adecua a la sintomatología de estos pacientes, donde predomina el dolor teniendo en cuenta que ni ellos ni los AINEs son capaces de detener el curso de la enfermedad y solo son administrados para aliviar los síntomas. (6,12)

Los AINEs fueron indicados en algún ciclo de tratamiento durante el ingreso en el 91,6% de los casos, siendo los fármacos más indicados para

la sintomatología articular (41,24%) y estuvieron en el primer lugar de los analgésicos usados lo cual es discutible. Consideramos que los AINEs fueron excesivamente usados, tratándose de pacientes con OA, donde se discute la real participación del componente inflamatorio, salvo en casos de OA por gota que solo representó el 2% de los pacientes. Se puede añadir además que la mayoría de los pacientes eran ancianos, donde es de mayor interés la relación riesgo/beneficio de estos fármacos, por encontrarse este grupo dentro de la población de mayor riesgo para padecer de efectos indeseables por estos fármacos, no solo por los riesgos inherentes a la edad, sino también por poseer con mayor frecuencia patologías adyacentes como la hipertensión y el daño renal, que comprometen la farmacocinética de estos productos y obligan al uso concomitante de otros fármacos que pueden interactuar con ellos. Por lo expresado sería más conveniente seleccionar en primera opción los analgésicos simples que tienen menor incidencia de efectos adversos y de los cuales existen estudios que reflejan su eficacia en dicha patología. (10, 13)

Si es necesario utilizar un AINE en pacientes con OA luego de valorar su relación riesgo/beneficio se aconseja utilizar el más inocuo, a la dosis menor posible y por el tiempo menos prolongado, prefiriéndose los derivados del ácido propiónico de vida media corta y en particular el ibuprofeno que es el que menor incidencia de hemorragia digestiva provoca además de ser el mejor tolerado 13,14 Aunque conocemos que la frecuencia de uso de los AINEs en nuestro medio, se relaciona con la disponibilidad de mercado más que con una preferencia médica, vale discutir que dentro de los AINEs más indicados encontramos a los derivados del ácido propiónico lo que concuerda con las recomendaciones de la literatura 13,14 pero le siguieron en orden de frecuencia el ketorolaco, piroxicán y la indometacina, encontrándose los dos primeros dentro de los fármacos que producen una mayor incidencia de hemorragias digestivas, 15,16 cosa de importan-

cia pues se conoce que los trastornos digestivos por AINEs cursan asintomáticos en muchas ocasiones por lo que son descubiertos cuando son causa de una complicación mayor (10,14,15,17)

Aunque la mayor parte de los pacientes recibieron un solo AINE durante el ingreso (54,5%), cabría discutir la utilidad del uso de combinaciones, pues no existen evidencias de que aumenten la eficacia terapéutica y si la incidencia de efectos adversos o interacciones medicamentosas¹¹; no estaría entonces justificado que el 46% de nuestros pacientes, recibieran una combinación de analgésicos y que dentro de éstas se asociaran ketorolaco, indometacina, piroxican a otros AINEs, pues estos fármacos ya poseen un amplio perfil tóxico digestivo usados de manera aislada y su combinación solo aumentaría este riesgo de manera innecesaria (10,11,13,)

En la mayor parte de los pacientes, los AINEs fueron indicados a pauta fija y no a demanda (según necesidad), lo que concuerda con lo recomendado por la literatura para el tratamiento del dolor en caso de ser un fármaco a seleccionar. (10,11,13)

De los analgésicos simples el más empleado fue la dipirona, el cual se indicó tanto como monoterapia o combinación, siendo el fármaco más usado en combinaciones con otros analgésicos. Cabría aquí volver a enfatizar la no necesidad del uso de combinaciones sobre todo cuando uno de los fármacos es de mayor potencia.

Dada la incidencia, aunque baja, de afectación de la función renal por la administración prolongada de AINEs, estos ocupan el segundo lugar dentro de los fármacos productores de insuficiencia renal, por lo que se justifica que los pacientes que reciben tratamiento con AINEs, se les realice un estudio de la función renal y se adecue la dosis en caso de ser necesario aspecto de mayor interés en nuestra muestra donde la edad de los pacientes ya compromete el funcionamiento renal, 10,13 por lo que sería discutible que solo al 78,18% de los pacientes que recibieron AINEs se les halla realizado dicho estudio.

Dentro de las patologías asociadas a la OA en estos pacientes encontramos que 28 tenían diagnóstico de hipertensión arterial, ésta se encuentra entre las patologías que son afectadas por la administración de AINEs, tanto por sus efectos retentores de líquidos como por su inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel renal, 18 caerían entonces dentro de una población de mayor riesgo, los 27 casos hipertensos que recibieron AINEs durante el ingreso (49,09%). Se conoce que en los pacientes hipertensos y normotensos la administración continua de AINEs puede subir la tensión arterial diastólica en 5 mm Hg, lo cual es de mayor importancia en hipertensos, donde este aumento puede incrementar el riesgo de complicaciones cardiovasculares. (18,19)

Es conocido que los AINEs interactúan con muchos antihipertensivos dentro de ellos: los betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora, anticálcicos y diuréticos, restándole eficacia terapéutica a los mismos 10,11,13 por lo que existiría la posibilidad de interacciones en nuestro grupo de pacientes hipertensos con OA que utilizaron dichas combinaciones, siendo necesario incrementar su vigilancia, en caso de ser absolutamente necesarios dichos fármacos, lo cual es muy discutible en estos casos.

También la úlcera péptica es un factor de riesgo a valorar cuando se indican los AINEs, por su alta incidencia de efectos digestivos colaterales, y en caso de ser necesario su uso se encuentra dentro de las causas que justifican la administración profiláctica conjunta de fármacos que protejan la mucosa digestiva, 14-16 sería importante entonces evaluar el riesgo/ beneficio de los AINEs en los 6 pacientes con úlcera gastroduodenal y/o gastritis (10,9%) que recibieron estos fármacos para tratar su OA.

Solo 9 registros médicos reflejaron la aparición de efectos indeseables probablemente relacionados con la administración de AINEs (16,36%), esto pudiera no corresponderse estrictamente a la realidad, pues es poca la costumbre de reflejar la anamnesis farmacológica en las his-

torias clínicas, a no ser que los efectos indeseados presentados conlleven a una acción médica importante. Los más frecuentes eventos adversos presentados fueron: el rash cutáneo, el prurito y los trastornos gastrointestinales. Solo cabría aquí analizar que aunque es imposible asegurar la relación causal de los posibles efectos indeseados relacionados con los diferentes fármacos, en el caso de los AINEs es necesario siempre tener presente su riesgo/beneficio, pues es obligación del médico no solo tratar con fármacos de manera sintomática cuando esto sea indispensable, sino también mejorar o preservar la calidad de vida de nuestros pacientes, la cual pudiera afectarse por cualquier iatrogenia medicamentosa, incluido un uso no racional de fármacos.

Aunque no fue nuestro objetivo estudiar las medidas no farmacológicas se sabe que éstas tienen gran importancia conjuntamente con el tratamiento farmacológico en el tratamiento de la OA, 12,20-23 y éstas aparecieron poco reflejadas en las historias clínicas lo cual puede deberse a una recogida insuficiente de datos en el expediente mas que a una disminución de su importancia en el tratamiento integral de estos pacientes.

Podemos considerar que el tratamiento farmacológico de pacientes ingresados con OA en nuestra muestra no fue el más idóneo en todos los casos por lo que debe perfeccionarse el manejo de esta entidad contribuyendo así a un uso más racional de los AINEs y con ello al mejoramiento de la atención médica hospitalaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Markenson JA. Worldwide trends in the socioeconomic impact and long term prognosis of rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1991;21(2)Suppl1:4-12
2- Chetley A. AINEs. Nuevos tipos de aspirina disfrazada. En *Medicamentos Problemas*. 2da Edición. Acción Internacional por Salud de Amé-

rica Latina y el Caribe (AIS-LAC), Perú, 1995, 183-201

3- Kindersley D. *The British Medical Association Guide to Medicines & Drugs*, 2nd edn, Henry J. ed, 1991,77-112

4- Zeidler H. Epidemiology of NSAID induced gastropathy, *Clin Rheumatol* 1991;10(4):369-73

5- Dieppe PA, Frankel SJ, Toth B. Is research into the treatment of osteoarthritis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs misdirected? *Lancet* 1993;341:353-4

6- Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Rheumatol* 1991; 18(Suppl27):120-1

7- Brooks PM. Clinical management of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1993;341:286-90

8- Need for NSAID guidelines. *Scrip* 1992;1741:22

9- Hayllar J, Masperson A, Bjarnason L. Gastroprotection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIs): rationale on clinical implications. *DRUG Safety* 1992;7(2):86-105

10- Nuevos AINES: Son en realidad más seguros?. En *Alerta de farmacovigilancia*. Centro Andaluz de Farmacovigilancia. *Butll Groc.* 1995;8:13-16

11- Insel PA. Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios y fármacos antigotosos. En *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, Mc Graw-Hill Interamericana, 9th Edición Goodman & Gilman, Mexico, DF, 1996,661-706

12- Braudt KD. Osteoarthritis. In: Stein JH; editor. *Internal Medicine*. 4Th Ed. St louis: Mosby - Year Book, Inc, 1994; 2489-2493

13- López Valdés A. Osteoartrosis: Consideraciones generales. *Boletín Farmacoterapéutico del Departamento de Farmacoepidemiología de la Farmacia Municipal Principal de Santi Spiritus*. Cuba, 1998

14- Sift Carter R, Ebner D, Brenner D, Bruppacher R. Use of topical NSAIDs in patients receiving systemic NSAIDs treatment: a pharmacy-based study in Germany. *J Clin Epidemiol*

1997;50(2):217-8

15- AINEs y hemorragia digestiva. *Butll Groc* 1993;(4):1 Block J. A.; Schnitzer T. J.: Osteoarthritis in: *Rakel: Conn's Current Therapy*. 51st ed W. B. Saunders Company, 1999, pp 1008

16- Jobanputra P, Nuki G. Non-steroidal antiinflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6(4):433-9

17- AINEs y presión arterial. *Butll Groc* 1994;(7):2

18- Analgésicos, antipiréticos y anti-inflamatorios no esteroideos. *Boletín de información para las APS.Cuba*. 1997;5

19- Creamer P, Flores R, Hochberg MC. Management of osteoarthritis in older adults. *Clin Geriatr med* 1998; 14(3):435 - 54

20- Ettinger W.H. Joint and soft tissue disorders. Osteoarthritis. In: Abrahms WB, Berkoa R.

Editors. Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, 1994;62: 686-94

21- Reyes GA, Guilbert M, Hernández A. Dolor reumático. Consideraciones clínico terapéuticas. Ed CIMEQ, Ciudad Habana, 1997.

22- Al Arfag A, Davis P. Osteoarthritis 1991. Current drug treatment regimens. *Drug* 1991;41(2):193-201

Agradecimientos

Queremos agradecer al Interno del Hospital «10 de Octubre», Guillermo Toledo Sotomayor quien colaboró de manera entusiasta en la recolección de datos para este estudio.