



INFORME TÉCNICO Nº 014 – 2009

Ketoprofeno 100mg/2ml inyectable

2. ANALISIS

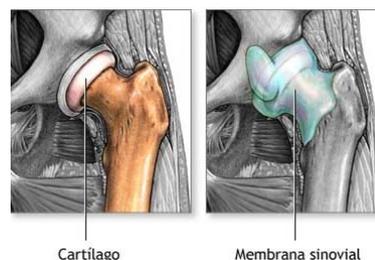
2.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD¹

Alternativas del PNME ²	Diclofenaco 25mg/mlx3ml inyectable.
ATC/DCI: ³	M01AE03/ Ketoprofeno
DDD: ²	0.15g parenteral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ⁴	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Agosto 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Artritis reumatoidea, Osteoartritis,

2.2 INTRODUCCION

OSTEOARTRITIS

- Existen diferentes tipos de artritis, incluyendo la artritis reumatoide y osteoartritis.⁵ La osteoartritis (OA) es la enfermedad más común de las articulaciones, es la forma mas frecuente de artritis y una de las más extendidas de todas las enfermedades crónicas.⁶
- La OA involucra un deterioro del cartílago y un sobrecrecimiento del hueso que generalmente se debe a un "desgaste por uso",⁵ es un síndrome clínico de dolor en las articulaciones que es acompañado de diferentes grados de limitación funcional y disminución de la calidad de vida.⁶
- La OA es un proceso dinámico, metabólicamente activo que involucra a todos los tejidos de la articulación. Los cambios patológicos claves incluyen pérdida localizada de cartílago articular (hialino) y remodelamiento del hueso adyacente con la formación de un nuevo hueso.^{6,7,8}



¹ Base de datos de Solicitudes de Medicamentos Fuera de Petitorio DIGEMID, revisado 30 de julio de 2009.

² Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

³ WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

⁴ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007)

⁵ Neil J. Goner, MD, Assistant Professor of Medicine, Columbia University, New York, NY, and private practice specializing in Rheumatology at Rheumatology Associates of North Jersey, Teaneck, NJ. Review provided by Verimed Healthcare Network. Also reviewed by David Zieve, US National Institutes of Health Department of Health & Human Services.

⁶ National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. London: Royal College of Physicians, 2008.

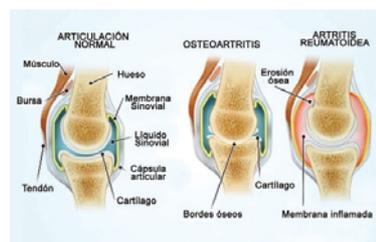
⁷ Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminofeno para la osteoartritis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

⁸ Kenneth C Kalunian, MD, Pathogenesis of osteoarthritis, UpToDate, Last literature review for version 17.2: mayo 1, 2009. This topic last updated: abril 11, 2007

- La osteoartritis es una condición heterogénea cuya prevalencia, múltiples factores de riesgo, manifestaciones clínicas y pronóstico pueden variar de acuerdo a las articulaciones afectadas.^{6,9}
- La OA de cadera y rodilla pueden ser especialmente discapacitantes para el funcionamiento de las extremidades inferiores porque la cadera y la rodilla son articulaciones que soportan un gran peso. La OA de rodilla es aproximadamente el doble de prevalente de la OA de cadera en personas mayores de 60 años (10% rodilla vs 5% cadera).⁹
- El manejo inicial de OA involucra el tratamiento no farmacológico, que incluye educación, ejercicio y reducción de peso. El objetivo del tratamiento de los pacientes con OA es el control del dolor y la inflamación, reducir al mínimo la discapacidad, mejorar la calidad de vida y educar al paciente acerca de su rol como parte del equipo de tratamiento. El tratamiento debe ser individualizado teniendo en consideración las expectativas del paciente, grado de actividad y funciones, gravedad de la enfermedad, necesidades de formación profesional, problemas médicos coexistentes.¹⁰
- Las principales modalidades de tratamiento farmacológico utilizado en el tratamiento de la OA, incluyen analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides intraarticulares, irrigación y abordajes quirúrgicos. El alivio del dolor es la principal indicación para el uso de agentes farmacológicos en pacientes con OA que no responden a intervenciones no farmacológicas. En pacientes con OA no inflamatoria este objetivo es alcanzado generalmente por la administración de analgésicos simples.¹⁰
- Paracetamol es ampliamente usado para osteoartritis, los AINEs en bajas dosis son efectivos y debería adicionarse o substituirse en pacientes quienes tienen una respuesta inadecuada a paracetamol. El riesgo de los efectos adversos puede reducirse por coadministración de agentes gastroprotectores. Los analgésicos opioides pueden ser una alternativa en pacientes con OA de cadera quienes tienen un inadecuado alivio del dolor con AINEs o paracetamol.^{11,12}

ARTRITIS REUMATOIDE

- La Artritis Reumatoide (AR) es la segunda forma más común de artritis después de la OA.⁶ La AR es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico.^{13,14}
- Aunque existe una amplia gama de manifestaciones sistémicas en esta enfermedad, la alteración característica de la AR es una sinovitis persistente que afecta habitualmente a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica, la AR afecta aproximadamente al 0.8% de la población en general; se estima que el 80% de los pacientes desarrolla la enfermedad entre los 30 y 50 años y las mujeres son afectadas



⁹ David Scott and Anna Kowalczyk, Osteoarthritis of the knee, BMJ Clin Evid 2007;12:1121

¹⁰ Kenneth C Kalunian, MD, Pharmacologic therapy of osteoarthritis, UpToDate, Last literature review version 17.2: mayo 2009 | This topic last updated: abril 4, 2008 .

¹¹ Nancy E. Lane, M.D., Osteoarthritis of the Hip, N Engl J Med 2007;357:1413-21.

¹² David T. Felson, M.D., M.P.H., Osteoarthritis of the Knee, N Engl J Med 2006;354:841-8.

¹³ Loza Cortina Eduardo, Calvo Alén Jaime, Del Canto Fernando, Alarcón Graciela, Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas, Artritis reumatoide, Cap. 29, Elsevier España, 2005.

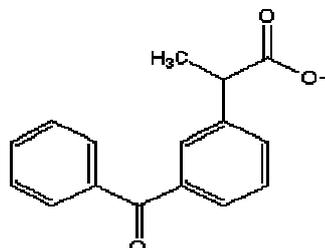
¹⁴ Sociedad Argentina de Reumatología, Guías de Práctica Clínica en el Tratamiento de la Artritis Reumatoidea 2008, Revista Argentina de Reumatología • Año 19 • Nº 3

con mayor frecuencia que los hombres en una relación de 3:1; dado que la AR es una enfermedad multifactorial que afecta a diferentes órganos, sus manifestaciones clínicas también son variadas. Dentro de los síntomas más frecuentes y característicos tenemos: rigidez articular (en aproximadamente 98% de los casos), dolor articular, fatiga (80% de los casos), debilidad muscular y depresión, los signos más frecuentes son: hinchazón y entumecimiento articular (generalmente de articulaciones interfalángicas proximales y muñecas), eritema palmar, atrofia muscular, contracturas y deformaciones articulares, nódulos y pérdida de peso.¹⁵

- Los AINEs tienen clara indicación para el control de la inflamación y el dolor en la AR y son superiores a los analgésicos puros como por ejemplo el paracetamol.¹⁴
- Los AINEs son fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento sintomático del dolor y la inflamación articular en pacientes con AR; existen bases etiopatogénicas y una adecuada evidencia que justifican su uso, a pesar de que no evitan la progresión de la enfermedad; sin embargo no hay diferencias entre los distintos AINEs pero antes de su empleo es importante tener en cuenta los factores de riesgo renal, cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.¹⁶
- Las diversas guías de manejo de AR recomiendan la utilización de AINEs, como por ejemplo la GUIPCAR que recomienda el uso de AINEs al inicio de la enfermedad, cuando se introduce un nuevo Fármaco Modificador de la Enfermedad (FME) y, puntualmente, cuando persisten síntomas no controlados aislados a pesar de existir buena respuesta objetiva a un FME. La necesidad del uso continuado de AINEs en un paciente con AR debe interpretarse como control inadecuado de la actividad inflamatoria y, por tanto, conducir a la reevaluación del régimen de FMEs.¹⁷

2.3 FARMACOLOGÍA

- Ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido fenilpropiónico, cuyo nombre químico es 2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid, y tiene similar estructura que el ibuprofeno¹⁸; sus principales efectos terapéuticos (analgésico, antipirético, antiinflamatorio) y muchas de las reacciones adversas pueden explicarse por su efecto inhibitorio de la actividad de la ciclooxigenasa, enzimas que convierten el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas y tromboxanos.¹⁹
- Las indicaciones de ketoprofeno incluidas en el Formulario Nacional Británico (BNF) son para el tratamiento de dolor e inflamación leve en enfermedad reumática y otros trastornos musculoesqueléticos, y después de cirugía ortopédica; gota aguda; dismenorrea.²⁰



¹⁵ Barrantes Castillo, Moisés, Barrantes Cabrera, Moisés, Manifestaciones Reumáticas Clínicas En Familiares De Primer Grado De Pacientes Con Artritis Reumatoide; Revista Peruana de Reumatología, 2004; 10(3) : 20-33.

¹⁶ José Javier Pérez Venegas, Razones a favor del uso de antiinflamatorios no esteroideos durante la inducción de remisión de la artritis reumatoide, Reumatol Clin. 2006;2 Supl 2:S38-41.

¹⁷ Sociedad Española de Reumatología (SER), Actualización de la Guía de Práctica Clínica Para El Manejo de la Artritis Reumatoide en España, marzo 2007,

http://www.ser.es/practicaClinica/GUIPCAR_2007/Metodologia/Menu1_Metodologia.php

¹⁸ MICROMEDEX, Ketoprofeno, Last Modified: June 22, 2009.

¹⁹ Flores J. Farmacología Humana; Tercera Edición, España.1997

²⁰ British National Formulary, Ketoprofeno, revisado: 17 julio 2009. <http://www.bnf.org/bnf/>



- Las indicaciones aprobadas por la FDA son para el tratamiento en adultos de fiebre, osteoartritis, dolor, dismenorrea primaria y artritis reumatoide; no se aprueba su uso en pediatría.^{13,21}
- Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad de 90%. También se administra por vía rectal, tópica e intramuscular (IM). Su $t_{máx}$ es de 0,5-2 horas, se fija en un 99% a proteínas plasmáticas, tiene un volumen de distribución de 0.1 L/Kg, alcanza en dos horas concentraciones en el líquido sinovial que corresponden al 20-25 % de las concentraciones plasmáticas. Presenta un metabolismo extensamente hepático, se elimina un 80% por la orina como glucorónido, y menos del 10% se elimina sin cambio. Su semivida de eliminación es de unas 2 horas para la fórmula de liberación inmediata, 3-5 horas en fórmulas de liberación prolongada y aumenta algo en el anciano.^{14,22}
- Se encuentra contraindicado en casos de hipersensibilidad a ketoprofeno, ácido acetil salicílico, en dolor perioperatorio en cirugía de fijación de injerto de bypass de arteria coronaria (CABG).^{18,21}

2.4 EFICACIA

OSTEOARTRITIS

- El Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido a través del Instituto para la innovación y desarrollo actualiza la guía para el tratamiento y diagnóstico de Osteoartritis – sospecha; el tratamiento farmacológico sugerido es paracetamol; dosis moderadas o bajas de ibuprofeno son recomendadas como primera elección para tratamiento con AINEs, otros AINEs incluidos son naproxeno, diclofenaco, piroxicam, tenoxicam, naburmetone, nimesulida, aspirina, inhibidores específicos de ciclo oxigenasa (COX-2).²³
- La revisión del Clinical Evidence sobre osteoartritis de rodilla, incluye la comparación de AINES orales vs paracetamol para reducir el dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla, se encontraron dos revisiones sistemáticas, la primera de ellas compara AINES vs paracetamol (2001, tres ensayos clínicos randomizados (ECA), 404 personas con OA de rodilla), dos de los ECAs encontraron que los AINES reducen significativamente el dolor medido en la escala visual análoga del dolor (VAS) en reposo. El tercer ECA reporta solo preferencia del paciente por los AINES o paracetamol (59% para AINES vs 29% para paracetamol vs 12% para no preferencia). La segunda revisión sistemática (2005, 12 ECAs, 4020 personas con OA), comparando paracetamol con una lista de AINES, encuentran que los AINES fueron significativamente más efectivos que paracetamol para el resto del dolor (3ECAs de ibuprofeno, diclofenaco, diclofenaco más misoprostol, celecoxib, naproxeno, 573 personas, 4ECAs de ibuprofeno, diclofenaco más misoprostol, rofecoxib, naproxeno, 594 personas); y en dolor en general (8 ECAs de ibuprofeno, diclofenaco, diclofenaco más misoprostol, celecoxib, naproxeno, 2358 personas; 7ECAs de ibuprofeno, diclofenaco con misoprostol, rofecoxib, naproxeno, 1872 personas). La revisión no encontró diferencias significativas entre AINES y paracetamol para dolor en movimiento (dos ECAs de ibuprofeno, diclofenaco, arthrotec, celecoxib, naproxeno, 270

²¹ Ketoprofen: Drug information, UpToDate; 2009.

²² . Daniel H Solomon, MD, MPH, NSAIDs: Therapeutic use and variability of response in adults, Last literature review for version 17.1: enero 1, 2009 | This topic last updated: febrero 12, 2009.

²³ NHS Institute for Innovation and Improvement, Osteoarthritis (OA) – suspected, Last reviewed: 30-Jan-2009 Due for review: 31-Oct-2009, <http://healthguides.mapofmedicine.com/choices/map/osteoarthritis1.html>



personas, SMD 0.04, 95% CI -0.20, -0.28; dos RCTs de ibuprofeno, diclofenaco con misoprostol, rofecoxib, naproxeno, 271 personas).²⁴

- La Sociedad Internacional de Investigación de Osteoartritis (OARSI) en las recomendaciones para el tratamiento de osteoartritis de cadera y rodilla basada en evidencia, señala como parte del tratamiento farmacológico inicial el uso de paracetamol hasta 4 g/día, como un medio eficaz para el tratamiento analgésico oral para el tratamiento de dolor leve a moderado. En ausencia de una respuesta adecuada o en presencia de dolor y/o inflamación, se debería considerar una alternativa farmacológica basada en eficacia y seguridad relativa así como medicaciones concomitantes y comorbilidades.²⁵
- La guía de tratamiento del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para la OA apoya el uso de AINE junto con medidas no farmacológicas para algunos pacientes que inician con paracetamol, especialmente en aquellos cuyo dolor es mayor.²⁶ La guía de la Sociedad Europea Contra el Reumatismo (EULAR), recomienda el uso de AINE en pacientes con OA de rodilla que han tenido insuficiente alivio del dolor con paracetamol.²⁷
- La Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos, sugieren para el tratamiento de osteoartritis de rodilla con aliviadores del dolor el uso de paracetamol (no exceder 4g por día), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).²⁸
- La guía de tratamiento médico de adultos con osteoartritis del estado de Michigan, considera como parte de las intervenciones farmacológicas como medicamento de elección paracetamol 4g/día, dosis modificadas para pacientes con riesgo de toxicidad, cuando no existe riesgo cardiovascular un AINE con o sin inhibidor de bomba de protones, y cuando existe riesgo cardiovascular naproxeno con o sin inhibidor de bomba de protones.²⁹
- En el metanálisis que realizan Towheed y colaboradores, sobre paracetamol para osteoartritis, los autores evalúan la eficacia y seguridad del paracetamol versus placebo y los AINE (ibuprofeno, diclofenac, artrotec, celecoxib, naproxeno, rofecoxib) para el tratamiento de la OA. Se incluyeron en esta revisión 15 ECA con 5986 participantes. Siete ECA compararon paracetamol con placebo y diez compararon paracetamol con los AINE. En los ECA controlados con comparador, el paracetamol en general fue menos efectivo que los AINE para disminuir el dolor en las evaluaciones generales y en las mejorías del estado funcional. No se observaron diferencias significativas en general entre la seguridad del paracetamol y los AINE, aunque los pacientes que recibían AINE tradicionales tuvieron más probabilidad de experimentar un evento gastrointestinal (GI) adverso (RR 1,47; [IC del 95%: 1,08 a 2,00]). Un 19% de los pacientes en el grupo de AINE tradicional versus un 13% en el grupo de paracetamol experimentaron un evento adverso GI. Sin embargo, la mediana de la duración del ensayo fue de sólo seis semanas y es difícil evaluar los resultados adversos en un período relativamente corto. Los autores concluyen que las pruebas hasta la fecha sugieren que los AINE son superiores al paracetamol para mejorar el dolor de la rodilla y la cadera en las personas con OA. El tamaño del efecto del tratamiento fue modesto y la mediana de la duración de los ensayos fue de sólo seis

²⁴ David Scott and Anna Kowalczyk, Osteoarthritis of the knee, BMJ Clin Evid 2007;12:1121

²⁵ OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines, Osteoarthritis and Cartilage (2008) 16, 137e162.

²⁶ Official Journal of the American College of Rheumatology, ACR; Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee, Volume 43, No. 9, September 2000, pp 1905-1915.

²⁷ EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis, Ann Rheum Dis 2007;66:377-388

²⁸ American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Treatment of osteoarthritis of the knee (non-arthroplasty). Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS); 2008 Dec 6. 263 p.

²⁹ Michigan Quality Improvement Consortium. Medical management of adults with osteoarthritis. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium; 2007 Aug. 1 p.



semanas, por lo tanto, se deben tener en cuenta consideraciones adicionales al tomar la decisión de utilizar paracetamol o AINE. En los sujetos con OA con niveles moderados a graves de dolor, los AINE parecen ser más efectivos que el paracetamol.⁷

- La revisión de Clinical Evidence sobre los diferentes AINEs, no encuentra diferencia entre los diferentes AINEs para el alivio del dolor en personas con desordenes musculoesqueléticos agudos o crónicos (alta calidad de la evidencia). Dos de las revisiones no encontraron claras diferencias entre varios AINEs usados para el tratamiento de osteoartritis de cadera (39ECAs) o de rodilla (16ECAs).³⁰
- En el estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego de grupos paralelos, realizado por Kennedy y colaboradores encuentran que la eficacia terapéutica y seguridad de ketoprofeno fue comparada con diclofenaco en 239 pacientes con osteoartritis activa de cadera y/o rodilla. Los pacientes fueron tratados hasta por 4 meses, se comparó ketoprofeno de liberación prolongada 200mg una vez al día y diclofenaco 75mg dos veces al día produciendo una mejora significativa en relación a las variables de eficacia. Estreñimiento y fiebre fueron reportados más frecuentemente con ketoprofeno; las anomalías hepáticas fueron reportadas más frecuentemente con diclofenaco.³¹

ARTRITIS REUMATOIDE

- En la guía de práctica clínica argentina para el tratamiento de artritis reumatoide del año 2008, señalan que los AINEs tienen clara indicación en el control de la inflamación y el dolor en la AR y son superiores a los analgésicos puros.¹⁴
- La revisión de Clinical Evidence sobre los diferentes AINEs, no encuentra diferencia entre los mismos al comparar en 88 ECAs que incluían a 6440 personas con artritis reumatoide; no se encontró diferencia significativa en el número de articulaciones mejoradas entre los 17 diferentes AINEs.³⁰
- Las directrices NICE para manejo de artritis reumatoide sugiere el uso de AINEs/inhibidores de COX-2 orales en las dosis efectivas más bajas para el período más breve posible, la primera opción debería ser un AINE estándar o un inhibidor de la COX-2.³²
- La Guía de Práctica Clínica Para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España (GUIPCAR) considera que los AINEs se utilizan como modificadores de síntomas en la AR, no han demostrado ejercer ningún efecto adicional sobre el pronóstico de la enfermedad y se recomienda su utilización cuando se introduce un nuevo Fármaco Modificador de la Enfermedad (FME). Se usarán AINEs hasta que el FME por sí sólo sea capaz de controlar la enfermedad y sus síntomas. Se usarán AINEs durante 2-12 semanas en función del tiempo necesario para que el FME alcance niveles terapéuticos eficaces. En ocasiones, puede prolongarse el tiempo de utilización conjunta hasta ajustar la dosis de FME. Cualquier AINE debe utilizarse a dosis plenas durante al menos una semana antes de considerar que existe un fracaso terapéutico. Una vez controlados los síntomas, los AINEs deben utilizarse a la dosis mínima eficaz. No existe evidencia de superioridad de unos AINEs sobre otros, por lo que se recomienda utilizar el que mejor se adapte a las características del paciente.¹⁷

³⁰ Peter C Gøtzsche, NSAIDs, Musculoskeletal disorders, BMJ Clin Evid 2007;12:1108.

³¹ Kennedy et al, A Double-Blind Comparison Of The Efficacy And Safety Of Ketoprofen Extended-Release (200 Mg Once Daily) And Diclofenac (75 Mg Twice Daily) For Treatment Of Osteoarthritis, Current Therapeutic Research Vol. 55, No. 2, February 1994.

³² NICE clinical guideline 79, Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults, Issue date: February 2009. www.nice.org.uk/CG79



- La revisión del Uptodate sobre tratamiento de artritis reumatoidea en adultos y el uso de AINEs, señala que las dosis del antiinflamatorio no esteroideo debe ser titulada al nivel óptimo tolerado por el paciente y luego se realiza el seguimiento al menos por dos semanas. Las dosis efectivas incluyen 3200mg de ibuprofeno, 1000 mg de naproxeno, o 200mg de celecoxib en dosis divididas, o una dosis simple diaria de un agente de acción prolongada, como 20mg de piroxicam. Se recomienda dosis plenas de AINEs a menos de que existan contraindicaciones. Los factores de riesgo de daño renal, falla cardíaca debe ser valorado antes de prescribir y los pacientes deben ser advertidos sobre los riesgos del uso crónico.³³
- Jokhio y colaboradores realizaron un estudio de eficacia y tolerancia de ketoprofeno y diclofenaco sódico en el tratamiento de condiciones traumáticas y reumáticas agudas, un estudio comparativo, multicéntrico, conducido desde junio a diciembre de 1996 para evaluar la eficacia y tolerancia de ketoprofeno 100mg cubierta entérica tabletas y 100mg inyección intramuscular, con diclofenaco sódico 50mg tabletas y 75mg inyección intramuscular, 180 pacientes en total, 90pacientes para cada medicamento, el alivio completo de los síntomas ocurrió en el 25% de los pacientes tratados con ketoprofeno y en el 10% de los pacientes tratados con diclofenaco sódico. El alivio del dolor moderado se encontró en 75% de los casos con ketoprofeno y 97% con diclofenaco, los autores concluyen en que ketoprofeno en inyección, comparado a diclofenaco sódico es más efectivo en proveer analgesia.³⁴
- Boey y colaboradores realizan una comparación de la eficacia y tolerancia de ketoprofeno y diclofenaco sódico en el tratamiento de AR; 18 pacientes con AR fueron tratados durante tres meses con ketoprofeno de respuesta controlada 100mg una vez al día (9 pacientes) o diclofenaco sódico 25mg tres veces al día (9)pacientes; este pequeño estudio sugiere que las dosis mínimas recomendadas tanto para ketoprofeno y diclofenaco tienen efectos benéficos en pacientes asiáticos con AR. Ambos tratamientos parecen ser igualmente bien tolerados sobre un periodo de estudio de tres meses.³⁵
- Heikki y colaboradores realizan la comparación del efecto analgésico de diez AINEs, usando un método simple ciego, todos los pacientes tuvieron AR y sufrieron de dolor de suficiente grado que requirieron medicación, resultando que los medicamentos más eficaces fueron naproxeno, indometacina, ácido tolfenámico y diclofenaco. Los menos eficaces fueron ketoprofeno y proquazone.³⁶

2.5 SEGURIDAD

- Ketoprofeno y ketorolaco están asociados con alto riesgo gastrointestinal, más que otros AINES, la dosis máxima diaria recomendada se encuentra en el rango 100-200mg en dosis divididas.³⁷ El balance beneficio-riesgo de ketoprofeno se considera favorable siempre que no se supere una dosis máxima diaria de 200mg.³⁸
- La revisión sobre riesgo cardiovascular y antiinflamatorios no esteroideos no selectivos, muestra una comparación relacionada al riesgo relativo combinado de

³³ Edward D, Harris, Peter H Schur, RN Maini; Treatment of early, moderately active rheumatoid arthritis in adults, UpToDate, Last literature review for version 17.2: mayo 1, 2009 | This topic last updated: febrero 13, 2009.

³⁴ Jokhio IA, et al; Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions, J Pak Med Assoc 1998 Dec; 48(12): 373-6

³⁵ Boey, et al; Comparison of Efficacy of and Tolerance to ketoprofen and Diclofenac sodium in the treatment of rheumatoid arthritis. Sing Med J. 1988; 29:240-245.

³⁶ Heikki I; et al; Comparison of the analgesic effect of ten nonsteroidal anti-inflammatory drug; British journal of Rheumatology 1984; 23:61-65.

³⁷ MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), Drug Safety Update, Volume 1, Issue 3 October 2007.

³⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ACTUALIZACIÓN SOBRE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE LOS AINE TRADICIONALES y MEDIDAS REGULADORAS PREVISTAS. http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NL_2006-7.pdf



sangrado gastrointestinal alto comparado con placebo en diferentes AINES con un intervalo de confianza de 95%, resultando que ibuprofeno tiene 1.9 (1.6-2.2); Diclofenaco 3.3 (2.8-3.9); Naproxeno 4.0 (3.5-4.6); Indometacina 4.6 (3.8-5.5); Ketoprofeno 4.6 (3.3-6.4); Piroxicam 6.3 (5.5-7.2).³⁹

- El metanálisis basado en datos individuales de pacientes que realizaron Lewis y colaboradores, sobre la relación dosis respuesta entre antiinflamatorios no esteroideos no aspirina y sangrado gastrointestinal alto, señala que ibuprofeno muestra un bajo Odds Ratio (OR=1.7; 95% intervalo de confianza 1.1-2.5); seguido por diclofenaco (OR 4.9; 3.3-7.1), indometacina (OR 6.0; 3.6-10.0); naproxeno (OR 9.1; 6.0-13.7) piroxicam (OR 13.1; 7.9-21.8) y ketoprofeno (OR 34.9; 12.7, 96.5). El riesgo de hemorragia digestiva alta con antiinflamatorios no esteroideos no aspirina, varían en función al medicamento y la dosis elegida. Paracetamol no se asocia con hemorragia digestiva alta, a cualquier dosis, y debe ser la primera línea de analgésicos, siempre que sea posible.⁴⁰
- En el metanálisis realizado por Kearney sobre inhibidores cox-2 selectivos y AINEs tradicionales, la proporción de eventos vasculares, en comparación con el placebo fue de 0.92 (0.67 a 1,26) para naproxeno, 1,51 (0,96 a 2,37) para el ibuprofeno, y 1,63 (1,12 a 2,37) para diclofenaco.⁴¹
- El estudio clínico randomizado prospectivo, simple ciego, realizado por Kam y colaboradores comparando ketoprofeno y diclofenaco para dolor agudo musculoesquelético, en pacientes chinos adultos quienes tenia daño musculoesquelético de menos de 12 horas, los cuales recibieron 100mg de ketoprofeno o 75 mg de diclofenaco, el dolor fue evaluado con la escala análoga visual (VAS) de 10 puntos, 77 casos fueron incluidos en el grupo con diclofenaco y 74 en el grupo de ketoprofeno, tanto ketoprofeno como diclofenaco fueron igualmente efectivos y seguros en el tratamiento agudo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en alivio del dolor entre los dos grupos.⁴²
- El estudio doble ciego randomizado de grupos paralelos realizado por Kennedy y colaboradores, 118 pacientes recibieron ketoprofeno ER y 121 recibieron diclofenaco; significativamente ($p < 0.05$) más pacientes en el grupo de ketoprofeno ER que en el grupo diclofenaco reportaron fiebre, 5 de 118 (4%) vs 0 de 121 (0%), respectivamente y estreñimiento (14 de 118 (12%) vs 5 de 121 (4%), respectivamente), el grupo con diclofenaco mostró mayor número de alteraciones en los test hepáticos.³⁰
- El uso de ketoprofeno está contraindicado en casos de: hipersensibilidad a ketoprofeno; pacientes con asma, urticaria o reacciones tipo alérgicas después de tomar aspirina u otro antiinflamatorio no esteroideo; tratamiento de dolor perioperatorio en la fijación de injerto de bypass de arteria coronaria.¹¹
- Existen diferencias importantes en los efectos adversos entre los diferentes AINEs (clinical evidence), la elección de un AINE sobre otro debe considerar los factores de riesgo para los eventos tóxicos que posee cada paciente individualmente.⁴³

³⁹ Drug Update, Non-Selective NSAIDs and Cardiovascular Risk, No.48 May 2006.

⁴⁰ Lewis y Col, Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data, Br J Clin Pharmacol 54, 320-326, 2002 Blackwell Science Ltd.

⁴¹ Patricia M Kearney, Colin Baigent, Jon Godwin, Heather Halls, Jonathan R Emberson, Carlo Patrono; Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials; bmj.com 2006;332:1302

⁴² P Ng, CW Kam, HH Yau, A comparison of Ketoprofen and Diclofenac for acute musculoskeletal pain relief: a prospective randomised clinical trial, Hong Kong Journal of Emergency Medicine, Hong Kong j. emerg. med. n Vol. 8(2) n Apr 2001.

⁴³ Daniel H Solomon, MD, MPH, NSAIDs: Mechanism of action, UpToDate Last literature review for version 17.2: mayo 1, 2009 | This topic last updated: diciembre 7, 2006.



3.- CONCLUSIONES

- La osteoartritis es la forma mas frecuente de artritis seguida de la artritis reumatoide, son condiciones altamente discapacitantes que disminuyen la calidad de vida del paciente.
- La eficacia de administración de AINEs para OA y AR fue extensamente investigado en los diversos ECAs, metanálisis y guías de tratamiento de OA y AR, los cuales consideran el uso de AINEs como parte del tratamiento farmacológico, sin embargo, no hacen preferencia por alguno de ellos, resaltando que antes del uso del AINE elegido, se debe tomar en cuenta los factores de riesgo renal, cardiovascular y gastrointestinal en cada paciente, usando el que mejor se adapte a las características del paciente.
- Ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo y tiene similar estructura que el ibuprofeno; el Formulario Nacional Británico (BNF) y la FDA consideran el uso de ketoprofeno para osteoartritis, dolor, dismenorrea primaria y artritis reumatoide; no se aprueba su uso en pediatría.
- Los estudios sobre seguridad, relacionan a Ketoprofeno con un alto riesgo de sangrado gastrointestinal, frente a los otros AINES.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Ketoprofeno, no se encuentra justificada para el tratamiento de osteoartritis o artritis reumatoide, debido a que existe en el PNME alternativas con un mejor perfil de seguridad.

Lima, 07 de setiembre de 2009.