

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON DOLOR DE ORIGEN MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Luis M<sup>a</sup> Sánchez Gómez, Agencia Laín Entralgo, Madrid

Madrid 28 de enero de 2008

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades musculoesqueléticas abarcan cerca de 150 enfermedades y síndromes generalmente asociados con un dolor intenso y con la pérdida de funciones físicas, con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y pronósticos que pueden afectar gravemente a la capacidad de las personas para desarrollar sus actividades habituales. La artritis reumatoide, por ejemplo, provoca en menos de diez años desde su diagnóstico la incapacidad del enfermo, entendida como cese de actividad, en entre un 51 y un 59% de los pacientes.

Estas enfermedades figuran además entre las dolencias cuyo tratamiento es más costoso debido a la atención a largo plazo que requieren, y consumen una media del 3% del Producto Interior Bruto (PIB) total de los países desarrollados. La reducción del dolor es uno de los objetivos fundamentales del tratamiento en estas enfermedades y con frecuencia es una medida de desenlace de los estudios que investigan la eficacia de los fármacos.

El reumatólogo puede abordar el control del dolor de las enfermedades inflamatorias mediante fármacos que reducen los mediadores de la inflamación y de la destrucción tisular, como las terapias biológicas, los fármacos modificadores de enfermedad, los corticoides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En el caso de las enfermedades no inflamatorias no hay fármacos modificadores de enfermedad y el primer tratamiento para controlar el dolor y mejorar la función deberían ser los analgésicos no opioides y los AINEs.

Los AINEs son usados en el tratamiento de enfermedades reumáticas para el alivio del dolor e inflamación muscular y osteoarticular. Tienen un efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético, bloqueando la síntesis de prostaglandinas (PG), y su acción analgésica está relacionada con la inhibición de la síntesis de PG a nivel central y periférico.

Aunque la efectividad y los principales efectos secundarios de los AINEs en adultos han sido ampliamente estudiados y son bien conocidos (alteraciones gastrointestinales, alteraciones en la función renal, hematológica, hepática y reacciones de tipo alérgico), en pacientes pediátricos quedan lagunas acerca de la eficacia y seguridad del uso prolongado de estos fármacos.

## OBJETIVO

El objetivo es evaluar la eficacia y la seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos en pacientes menores de 18 años con dolor de origen musculoesquelético de más de 1 mes de evolución.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. Para ello se desarrolló una estrategia de búsqueda muy sensible, que nos asegurara la inclusión de todos los estudios publicados en pacientes menores de 18 años con dolor de origen musculoesquelético en tratamiento con AINES.

## CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS EN ESTA REVISIÓN

Consideramos los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes menores de 18 años con dolor de origen musculoesquelético de más de 1 mes de evolución en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), frente a placebo u otro AINE para evaluar su eficacia y seguridad.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Library Número 4, 2003), MEDLINE (1966 hasta enero de 2008), y EMBASE (1988 hasta enero de 2008)

Se emplearon las siguientes estrategias de búsqueda:

## MEDLINE

#1Pediatrics OR Parturitions OR Birth OR Births OR Childbirth OR Childbirths OR Infants, Newborn OR Newborn Infants OR neonate OR neonates OR newborn OR newborns OR infant OR infants OR intensive care, neonatal OR perinatal care OR postnatal care OR child OR children OR childhood OR adolescence OR adolescent OR adolescents OR teens

#2NSAID OR Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents OR Nonsteroidal Antiinflammatory Agents OR Analgesics, Anti Inflammatory OR Non-Steroidal Anti-Rheumatic Agents OR Non-Steroidal Antirheumatic Agents OR Aspirin-Like Agents OR Agents, Aspirin-Like OR naproxen\* OR ibuprofen\* OR dexibuprofen OR dexketoprofen OR flurbiprofen OR Ketoprofen OR Ketorola\* OR aceclofenac OR diclofenac OR lornoxicam OR meloxicam OR piroxicam OR tenoxicam OR indometacin OR sulindac OR tolmetin OR fenilbutazon OR Phenylbutazone OR nabumeton OR celecoxib OR etoricoxib OR parecoxib OR rofecoxib OR valdecoxib OR lumiracoxib OR salicylic acid OR acetylsalicylic acid OR diflunisal OR Cyclooxygenase 2 Inhibitors OR COX-2 Inhibitors OR COX2 Inhibitors OR Coxibs

#3("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[Text Word] OR "randomised controlled trials"[Text Word]) OR (Controlled[All Fields] AND (("clinical trials"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "clinical trials"[MeSH Terms] OR Trial[Text Word]) AND (("random allocation"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR Randomized[Text Word])) OR (Controlled[All Fields] AND Trials[All Fields] AND (("random allocation"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "random allocation"[MeSH Terms] OR Randomized[Text Word])) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "clinical trials randomized"[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized clinical trials"[Text Word] OR "randomised clinical trials"[Text Word]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[Text Word] OR "randomised controlled trial"[Text Word]) OR ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trial"[Text Word]) OR ("random allocation"[MeSH Terms] OR Random Allocation[Text Word]) OR ("double-blind method"[MeSH Terms] OR Double-Blind Method[Text Word]) OR ("single-blind method"[MeSH Terms] OR Single-Blind Method[Text Word]) OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Text Word]) OR (random[All Fields] OR random/aleatory[All Fields] OR random/and[All Fields] OR random/arm[All Fields] OR random/basal[All Fields] OR random/blind[All Fields] OR random/blocked[All Fields] OR random/cdp[All Fields] OR random/clustered[All Fields] OR random/double[All Fields] OR random/ethanol[All Fields] OR random/half[All Fields] OR random/mixed[All Fields] OR random/nonrandom[All Fields] OR random/random[All Fields] OR random/representative[All Fields] OR random/systematic[All Fields] OR random/turns[All Fields] OR random'[All Fields] OR random1[All Fields] OR randomaly[All Fields] OR randomamplified[All Fields] OR randoman[All Fields] OR randomand[All Fields] OR randombred[All Fields] OR randombreeds[All Fields] OR randomc[All Fields] OR randomdigit[All Fields] OR randomdot[All Fields] OR randome[All Fields] OR randomed[All Fields] OR randomely[All Fields] OR randomer[All Fields] OR randomezed[All Fields] OR randomi[All Fields] OR randomic[All Fields] OR randomically[All Fields] OR randomicaly[All Fields] OR randomiced[All Fields] OR randomicity[All Fields] OR randomico[All Fields] OR randomied[All Fields] OR randomifzed[All Fields] OR randomil[All Fields] OR randomily[All Fields] OR randomined[All Fields] OR randomingly[All Fields] OR randominzed[All Fields] OR randomirrespective[All Fields] OR randomis[All Fields] OR randomisatie[All Fields] OR randomisation[All Fields] OR randomisation'[All Fields] OR randomisations[All Fields] OR randomisationsecondary[All Fields] OR randomise[All Fields] OR randomised[All Fields] OR randomised/crossover[All Fields] OR randomised'[All Fields] OR randomisee[All Fields] OR randomisees[All Fields] OR randomisely[All Fields] OR randomiser[All Fields] OR randomisera[All Fields] OR randomiserad[All Fields] OR randomiserade[All Fields] OR randomiserede[All Fields] OR randomiseren[All Fields] OR randomiseret[All Fields] OR randomisering[All Fields] OR randomisingen[All Fields] OR randomisingens[All Fields] OR randomisingersproblemet[All Fields] OR randomisert[All Fields] OR randomiserte[All Fields] OR randomiserten[All Fields] OR randomises[All Fields] OR randomisieren[All Fields] OR randomisierlen[All Fields] OR randomisiert[All Fields] OR randomisierte[All Fields] OR randomisierten[All Fields] OR randomisierter[All Fields] OR randomisierung[All Fields] OR randomisierung[s][All Fields] OR randomisierungsbasis[All Fields] OR randomisierung[s]listen[All Fields] OR

randomisierungsverfahren[All Fields] OR randomising[All Fields] OR randomisly[All Fields] OR randomisons[All Fields] OR randomiz[All Fields] OR randomizable[All Fields] OR randomizace[All Fields] OR randomizaci[All Fields] OR randomizacja[All Fields] OR randomizada[All Fields] OR randomizadas[All Fields] OR randomizadely[All Fields] OR randomizado[All Fields] OR randomizados[All Fields] OR randomizaion[All Fields] OR randomizalt[All Fields] OR randomizar[All Fields] OR randomizat[All Fields] OR randomization[All Fields] OR randomization/baseline[All Fields] OR randomization/blinding[All Fields] OR randomization/matching[All Fields] OR randomization/nonspecificity[All Fields] OR randomization/permutation[All Fields] OR randomization/selection[All Fields] OR randomization/stabilization[All Fields] OR randomization'[All Fields] OR randomizations[All Fields] OR randomizato[All Fields] OR randomizatsii[All Fields] OR randomizd[All Fields] OR randomize[All Fields] OR randomized[All Fields] OR randomized/455[All Fields] OR randomized/58[All Fields] OR randomized/blind[All Fields] OR randomized/controlled[All Fields] OR randomized/prospective[All Fields] OR randomized/quasirandomized[All Fields] OR randomized/registry[All Fields] OR randomized/screened[All Fields] OR randomized'[All Fields] OR randomized150[All Fields] OR randomizedduring[All Fields] OR randomizedly[All Fields] OR randomizedphase[All Fields] OR randomizedtrial[All Fields] OR randomizely[All Fields] OR randomizer[All Fields] OR randomizes[All Fields] OR randomizied[All Fields] OR randomizing[All Fields] OR randomizing'[All Fields] OR randomiziranim[All Fields] OR randomizirano[All Fields] OR randomiziranoj[All Fields] OR randomiziranom[All Fields] OR randomizirovanoe[All Fields] OR randomizirovannogo[All Fields] OR randomizirovannye[All Fields] OR randomizirovannykh[All Fields] OR randomizirovannym[All Fields] OR randomizovana[All Fields] OR randomizovane[All Fields] OR randomizovanych[All Fields] OR randomizovana[All Fields] OR randomizovane[All Fields] OR randomizovanych[All Fields] OR randomizzata[All Fields] OR randomizzate[All Fields] OR randomizzati[All Fields] OR randomizzato[All Fields] OR randomizzazione[All Fields] OR randoml[All Fields] OR randomlike[All Fields] OR randomline[All Fields] OR randomly[All Fields] OR randomly[All Fields] OR randomly/linearly[All Fields] OR randomly'[All Fields] OR randomlyassigned[All Fields] OR randomlyselected[All Fields] OR randommess[All Fields] OR randommethacrylic[All Fields] OR randommized[All Fields] OR randommobility[All Fields] OR randomnes[All Fields] OR randomness[All Fields] OR randomness'[All Fields] OR randomnesses[All Fields] OR randomnicity[All Fields] OR randomnly[All Fields] OR randomomized[All Fields] OR randoms[All Fields] OR randomsample[All Fields] OR randomsed[All Fields] OR randomsource[All Fields] OR randomstudie[All Fields] OR randomwalksat[All Fields] OR randomyl[All Fields] OR randomyly[All Fields] OR randomzied[All Fields] OR ("placebos"[MeSH Terms] OR placebos[Text Word])879220

#4#1 AND #2 AND #34197

#5(acute [All Fields] OR post-operative [All Fields] OR post-surgical[All Fields] OR postsurgical [All Fields] OR Postoperative Complications [Mesh] OR Intraoperative Complications [Mesh] dysmenorrhoea[All Fields] OR postoperative [All fields] OR orthodontic [All fields] OR acne [All fields])

#6#4 NOT #5

#7adults

#8#6 NOT #7

#9#8 Limits: Humans, English, Spanish (809 artículos)

---

## EMBASE

1# adolescent.mp. or adolescent/ or hospitalized adolescent/ or juvenile.mp. or juvenile/ or child.mp. or child/ or boy.mp. or boy/ or gifted child/ or girl.mp. or girl/ or handicapped child/ or hospitalized child/ or preschool child/ or school child/ or infant.mp. or infant/ or baby.mp. or baby/ or high risk infant/ or hospitalized infant/ or newborn.mp. or newborn/ or suckling.mp. or suckling/ or pediatric.mp.

2# nsaid.mp. or Nonsteroid Antiinflammatory Agent/ or Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents.mp. or (coxib or Cyclooxygenase 2 Inhibitor).mp. or Acetylsalicylic Acid/ or Aspirin-Like Agents.mp. or naproxen.mp. or NAPROXEN/ or ibuprofen.mp. or IBUPROFEN/ or dexibuprofen\$.mp. or DEXIBUPROFEN/ or dexketoprofen.mp. or DEXKETOPROFEN/ or flurbiprofen.mp. or FLURBIPROFEN/ or Ketoprofen.mp. or KETOPROFEN/ or KETOROLAC/ or Ketorolac.mp. or aceclofenac.mp. or ACECLOFENAC/ or diclofenac.mp. or DICLOFENAC/ or lornoxicam.mp. or LORNOXICAM/ or meloxicam.mp. or MELOXICAM/ or PIROXICAM/ or piroxicam.mp. or PIROXICAM/ or piroxicam.mp. or tenoxicam.mp.

or TENOXICAM/ or INDOMETACIN/ or indometacin.mp. or sulindac.mp. or SULINDAC/ or tolmetin.mp. or TOLMETIN/ or Phenylbutazone.mp. or PHENYLBUTAZONE/ or nabumetone/ or nabumeton.mp. or celecoxib.mp. or CELECOXIB/ or etoricoxib.mp. or ETORICOXIB/ or parecoxib.mp. or PARECOXIB/ or rofecoxib.mp. or ROFECOXIB/ or salicylic acid.mp. or Salicylic Acid/ or acetylsalicylic acid.mp. or Acetylsalicylic Acid/ or diflunisal.mp. or DIFLUNISAL/ or valdecoxib.mp. or VALDECOXIB/ or lumiracoxib.mp. or LUMIRACOXIB/

3# exp clinical trial/ or evidence based medicine/ or outcomes research/ or crossover procedure/ or double blind procedure/ or single blind procedure/ or prospective study/ or major clinical study/ or exp comparative study/ or placebo/ or "evaluation and follow up"/ or follow up/ or randomization/

4# controlled study/ not case control study/

5# 3 or 4

6# ((clinic\$ adj5 trial\$) or ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)) or random\$ or placebo\$).ti,ab.

7# 5 or 6

8# Perioperative period.mp. or PERIOPERATIVE PERIOD/ or perioperative care.mp. or SURGERY/ or surgery.mp. or surgical technique.mp. or SURGICAL TECHNIQUE/ or surgical procedures.mp. or preoperative care.mp. or preoperative care.mp. or PEROPERATIVE CARE/ or preoperative care.mp. or intraoperative care.mp. or preoperative complication.mp. or PEROPERATIVE COMPLICATION/ or postoperative complication.mp. or POSTOPERATIVE COMPLICATION/ or dysmenorrhoea.mp. or Dysmenorrhea/ or orthodontic.mp. or Orthodontics/ or acne.mp. or acne/ or acne conglobata.mp. or acne conglobata/ or acne cystica.mp. or acne cystica/ or acne fulminans.mp. or acne fulminans/ or acne vulgaris.mp. or acne vulgaris/ or chloracne.mp. or chloracne/ or migraine.mp. or migraine/ or familial hemiplegic migraine/ or menstrual migraine/ or migraine aura/ or migraine with aura/ or migraine without aura/ or transformed migraine/ or ductus arteriosus.mp. or ductus arteriosus/ or malaria.mp. or malaria/ or malaria falciparum.mp. or malaria falciparum/

9# Pregnancy.mp. or pregnancy/ or first trimester pregnancy.mp. or first trimester pregnancy / or mother fetus relationship.mp. or mother fetus relationship / or pregnant woman.mp. or pregnant woman / or second trimester pregnancy.mp. or second trimester pregnancy/ or third trimester pregnancy.mp. or third trimester pregnancy/ or unplanned pregnancy/ or unwanted pregnancy/ or multiple pregnancy/ or twin pregnancy/

10# adult.mp. or adult/

11# 1 and 2 and 7

12# 11 not 8

13# 12 not 9

14# 13 not 10

15# 14 not 10

16# Limit 15 to abstracts

## SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se seleccionaron estudios que estuvieran relacionados con el uso de AINES en pacientes menores de 18 años con dolor de origen musculoesquelético. En principio no hubo restricción por patología, pero sí se restringió la búsqueda a ensayos clínicos publicados en español, inglés o francés.

Se realizó una primera selección por títulos seguida de una selección por resúmenes. Para la selección de estudios por títulos se establecieron sesiones de un máximo de 10 minutos. Se recuperaron todos los artículos de referencias con resúmenes relacionados con el tema y de aquellas referencias con título en posible relación pero sin resumen. Los

estudios con título dudoso y sin resumen fueron recuperados completamente. La revisión fue realizada en su totalidad por un solo revisor.

## CLASIFICACIÓN DE CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Para valorar la calidad de los ensayos clínicos se utilizó la escala de Jadad.

Según ésta, se formulan tres preguntas:

1. ¿Se describió el estudio como aleatorizado?
2. ¿Se describió el estudio como doble ciego?
3. ¿Hubo una descripción de los abandonos y de las retiradas?

Por cada respuesta “sí” se otorga un punto y por cada respuesta “no” se otorgan 0 puntos. No existen puntuaciones intermedias. Se añade un punto si para la pregunta 1 se describió el método para producir la secuencia de aleatorización y era un método apropiado de aleatorización, y/o si para la pregunta 2 se describió el método para hacer el estudio doble ciego y era un método de cegado apropiado. Se resta un punto si para la pregunta 1 se describió el método de producir la secuencia de aleatorización y era un método de aleatorización inapropiado, y/o si para la pregunta 2 se describió el estudio como doble ciego pero el método de cegado fue inapropiado.

La puntuación de un artículo por la escala de Jadad puede adquirir un valor entre 0 y 5. Se considera que un artículo es de buena calidad si la puntuación es de 3 ó mayor, y de baja calidad si la puntuación es menor de 3.

## RESULTADOS

La estrategia de búsqueda en PubMed proporcionó 809 citas y en Embase produjo 1.669 resultados. Se encontraron 91 duplicados entre bases de datos, lo que supuso revisar 2.387 referencias. Se eliminaron por el título todas las que no estuvieran relacionadas con usos terapéuticos de AINES en enfermedades musculoesqueléticas en menores de 18 años. En total se seleccionaron 45 referencias para estudio del resumen. Finalmente tras el estudio del resumen se excluyeron 38 (Tabla 1) y se incluyeron 7 en la revisión (Tabla 2).

De los estudios seleccionados, 2 de ellos fueron considerados de baja calidad (No eran ensayos doble ciego y además no describían las pérdidas del estudio) y 5 estudios eran de buena calidad (ensayos doble ciego con descripción de la secuencia de aleatorización y del cegamiento así como de las pérdidas del estudio) (Tabla 2).

## RESULTADOS DE EFICACIA

3 ensayos estudian la eficacia de los AINES en pacientes con artritis juvenil reumatoide (AJR) (Gianini, Kvien y Reiff).

- El estudio de Gianini es un ECA doble ciego de 92 pacientes en los que se compara ibuprofeno a 30/40 mg/kg frente a aspirina a dosis de 60 a 80 mg/kg/día. Comparan los índices de actividad articular de la enfermedad, no encontrando diferencias entre los grupos.
- Kvien realiza un ECA doble ciego en 80 pacientes comparando naproxeno a dosis de 10 mg/kg/día frente a aspirina a dosis de 75 mg/kg/día. Comparan los índices de actividad articular de la enfermedad, no encontrando diferencias entre los grupos.
- Reiff realiza un ECA doble ciego en 310 pacientes comparando refecoxib a dosis de 0,3mg/kg/día frente a refecoxib a dosis de 0,6 mg/kg/día y un tercer grupo de naproxeno a dosis de 15mg/kg/día. La evaluación de la eficacia la hacen a través del ACR Pedi 30. No se encuentran diferencias entre los 3 grupos para pacientes entre 2 y 11 años. Para pacientes entre 11 y 17 años si parece que existe una diferencia entre el grupo de refecoxib a bajas dosis (39,5%) y el grupo del naproxeno (52,7%).

2 ensayos estudian la eficacia de los AINES en pacientes con artritis juvenil crónica (AJC).

- Leak realiza un ECA simple ciego en 28 pacientes comparando naproxeno a dosis de 10 mg/kg/día frente a tolmentin a dosis de 25 mg/kg/día y un tercer grupo de diclofenaco a dosis de 2 mg/kg/día. No se encuentran diferencias entre los grupos en cuanto a la eficacia clínica.
- Williams realiza un ECA doble ciego en 47 pacientes entre 5 y 16 años comparando naproxeno frente a piroxicam, no encontrando diferencias entre los 2 grupos en cuanto a eficacia clínica.

El ensayo de Ruperto estudia la eficacia del meloxicam a dosis de 0,125 mg/kg/día frente a meloxicam a dosis de 0,25 mg/kg/día y a un tercer grupo con naproxeno a dosis de 5 mg/kg/día en 232 pacientes de 2 a 16 años con artritis juvenil idiopática (AJI). La evaluación de la eficacia la hacen a través del ACR Pedi 30, no encontrándose diferencias entre los 3 grupos.

El ensayo de Hashkes compara aspirina a dosis de 80-100 mg/kg/día frente a naproxeno a dosis de 15-0 mg/kg/día en 33 pacientes de 4 a 18 años con fiebre reumática, no encontrándose diferencias entre los 2 grupos en cuanto al número de días transcurridos hasta la resolución de la artritis.

## RESULTADOS DE SEGURIDAD

Los eventos adversos encontrados en los ensayos varían según el medicamento y la dosis empleada.

No se han encontrado ensayos que evalúen la toxicidad cardiovascular de los AINES en pacientes pediátricos con dolor de origen musculoesquelético. No obstante, el rofecoxib fue retirado del mercado a finales de septiembre de 2004 después que se indicó que el uso a largo plazo (mayor de 18 meses) podría aumentar el riesgo de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular en adultos.

- En el ensayo de Ruperto el 10% de pacientes con meloxicam a dosis bajas, el 5% en pacientes con meloxicam a dosis altas y el 13% de pacientes con naproxeno experimentan al menos un evento adverso relacionado con la medicación a lo largo de los 12 semanas de tratamiento que les obliga a suspender el tratamiento.
- En el ensayo de Reiff el 19 % de pacientes con rofecoxib a dosis bajas, el 22% en pacientes con rofecoxib a dosis altas y el 27% de pacientes con naproxeno experimentan al menos un evento adverso relacionado con la medicación a lo largo de los 12 meses de tratamiento.
- En los ensayos de Giannini, Kvien y Hashkes. El porcentaje de aparición de eventos adversos llega hasta el 55% de los pacientes. En estos estudios el porcentaje de pacientes que dejan de tomar el tratamiento debido a la aparición de eventos adversos (hasta un 13%) es mayor en los grupos de tratamiento con aspirina que en los otros grupos.
- En el ensayo de Leak y de Williams que comparan otros AINES (diclofenaco, tolmentin y piroxicam) frente a naproxeno, el porcentaje de pacientes con eventos adversos son similares en todos los grupos de tratamiento.

Los principales eventos adversos encontrados en los diferentes estudios son:

- Alteraciones gastrointestinales que incluyen dolor, diarrea o náuseas.
  - 32% en pacientes tratados con naproxeno.
  - 37- 38% en pacientes tratados con meloxicam dependiendo de la dosis
  - 19-32% en pacientes tratados con meloxicam dependiendo de la dosis
  - 31% en pacientes tratados con aspirina
- Alteraciones generales que incluyen parestesia:
  - 9 - 24% en pacientes tratados con naproxeno
  - 4 – 9 % en pacientes tratados con rofecoxib
  - 18 y 19% en pacientes tratados con meloxicam.
- Sangrado
  - 12% en pacientes tratados con naproxeno

- 3-4% en pacientes tratados con meloxicam.
- Lesiones cutáneas
  - 6-7% en pacientes tratados con meloxicam
  - 17% en pacientes tratados con naproxeno

## CONCLUSIONES

Hay pocos ensayos que estudien la eficacia y seguridad de AINEs en pacientes menores de 18 años con dolor de origen musculoesquelético de más de 1 mes de evolución (se han encontrado 7 trabajos que incluyan este tipo de pacientes) y no se han encontrado estudios en pacientes menores de 2 años.

La eficacia de los AINES estudiados en pacientes mayores de 2 años y menores de 18 es similar de unos grupos a otros. No obstante hay que señalar que:

- Aunque la calidad de los estudios en general es buena (5 de 7 tienen buena calidad), el ECA con mayor tamaño de muestra y buena calidad está realizado sobre el Rofecoxib, AINE ya retirado del mercado.
- La mayoría de los trabajos (5/7) están diseñados con un tamaño de muestra pequeño (< 100 pacientes) lo que podría conllevar una falta de potencia estadística para detectar las diferencias si las hubiera.
- La aparición de eventos adversos es similar a la encontrada en adultos. Los eventos adversos encontrados son similares en todos los AINES estudiados, salvo en los pacientes tratados con aspirina donde el porcentaje de eventos adversos y de pacientes que abandonan el tratamiento es superior al de resto de AINES estudiados.
- No se han encontrado ensayos que evalúen la toxicidad cardiovascular de los AINES en pacientes pediátricos con dolor de origen musculoesquelético.

## TABLAS DE EVIDENCIA

TABLA 1.- ARTÍCULOS EXCLUIDOS Y CAUSA DE EXCLUSIÓN

Autor	Causa exclusión
Ailioaie C, 1997;	Artículo en rumano
Ansell BM 1990	No ensayo clínico
Ardoin S 2006	Revisión de literatura
Ashorn M 2003	No ensayo clínico. Estudio no aleatorizado
Autret-Leca E 2003	No ensayo clínico
Baum J 1983	No ensayo clínico
Bloom B 2001	No ensayo clínico
Cassidy JT. 1986	No ensayo clínico
Cassidy JT 1999	No ensayo clínico
Clark E 2007	Ensayo clínico en pacientes con dolor articular agudo (< 48 horas)
Cukiernik V 2007	Ensayo clínico en pacientes con lesiones agudas de tejidos blandos
DuRant RH 1988	Ensayo clínico en pacientes con otras patología
Eccleston C 2007	Revisión de la literatura
Flato B 1998	No ensayo clínico
Foeldvari I 2002	Ensayo abierto sin grupo control
Garcia-Morteo O 1987	EC pacientes > 18 años
Garner 2007	Meta-análisis en pacientes > 18 años
Giannini EH 1995	No ensayo clínico
Goodman S 2003	Ensayo abierto sin grupo control

Autor	Causa exclusión
Hamilton J 2001	No ensayo clínico
Hooper L 2004	Meta-análisis. Evalúa protectores gástricos
Ilowite NT 2002	No ensayo clínico
Karademir S 2003	EC no aleatorio
Kleinknecht C 1980	No ensayo clínico
Lesko SM 1995	Ensayo clínico en pacientes con otras patologías (fiebre)
Lesko SM 1997	Ensayo clínico en pacientes con otras patologías (fiebre)
Lesko SM 1999	Ensayo clínico en pacientes con otras patologías (fiebre)
Lesko SM 2003	Ensayo clínico en pacientes con otras patologías (fiebre)
Litalien C 2001	Revisión de la literatura
Lovell DJ 1984	No ensayo clínico
Marriott SC 1990	Ensayo clínico en pacientes con otras patologías (fiebre)
Mericle P 1996	No ensayo clínico
Mitchell AA 1995	No ensayo clínico
Munro JE 2004	No ensayo clínico
Perrott DA 2004	Meta-análisis. Pacientes con otras patologías (fiebre, dolor dental)
Press J 2001	No ensayo clínico
Riddle R 2006	No evalúan eficacia
Steans A 1990	Ensayo abierto sin grupo control



**TABLA 2. ARTÍCULOS INCLUIDOS**

<b>Autor</b>	<b>Métodos</b>	<b>Participantes</b>	<b>Intervención</b>	<b>Mediciones</b>	<b>JADAD</b>
Giannini EH 1990	ECA doble ciego	92 pacientes con artritis reumática juvenil (ARJ) entre 2 y 15 años	Ibuprofeno 30-40 mg/kg AAS 60-80 mg/kg	Índice de actividad articular tras 24 semanas de seguimiento. Eventos adversos	4
Hashkes PJ 2003	ECA sin cegamiento	33 pacientes de 4 a 18 años con artritis o fiebre reumática	AAS 80-100 mg/kg VS naproxeno 15-20 mg / kg	Tiempo hasta la resolución de la artritis. Eventos adversos	2
Kvien TK 1984	ECA doble ciego	80 pacientes con ARJ poliarticular	Naproxeno 10 mg/kg VS AAS 75mg /kg	Medidas de actividad de la enfermedad. Eventos adversos	5
Leak AM 1988	ECA simple ciego	28 pacientes con artritis juvenil crónica (AJC)	Naproxeno 10 mg/kg VS tolmentin 25 mg/kg VS diclofenaco 2 mg/kg	Parámetros clínicos de eficacia tras 12 semanas de seguimiento. Eventos adversos	2
Reiff A 2006	ECA doble ciego	310 pacientes entre 2 y 17 años con ARJ	Rofecoxib 0,3 mg/kg VS refecoxib 0,6 mg/kg VS naproxeno 15 mg/kg	Evalúa eficacia mediante la ACR Pedi 30 tras 12 semanas de seguimiento Eventos adversos	5
Ruperto N 2005	ECA doble ciego	232 pacientes entre 2 y 16 años con artritis juvenil ideopática	Meloxicam 0,125 mg/kg VS meloxicam 0,25 mg/kg VS naproxeno 10 mg/ kg	Evalúa eficacia mediante la ACR Pedi 30 y ACR Pedi 50 tras 12 meses de seguimiento Eventos adversos	5
Williams PL 1986	ECA doble ciego	47 niños entre 5 y 16 años con artritis juvenil crónica (AJC)	Piroxicam VS naproxeno	Parámetros clínicos de eficacia. Eventos adversos	3

## BIBLIOGRAFÍA

### ESTUDIOS INCLUIDOS

1. Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML, Gibbas D, Passo MH, Hoyeraal HM et al. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Pediatr* 1990; 117(4):645-52.
2. Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, Brik R, Barash J, Mukamel M et al. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. *J Pediatr* 2003; 143(3):399-401.
3. Kvien TK, Hoyeraal HM, Sandstad B. Naproxen and acetylsalicylic acid in the treatment of pauciarticular and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Assessment of tolerance and efficacy in a single-centre 24-week double-blind parallel study. *Scand J Rheumatol* 1984; 13(4):342-50.
4. Leak AM, Richter MR, Clemens LE, Hall MA, Ansell BM. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6(2):157-60.
5. Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, Kiss MH, Goodman S, Zavalier MF et al. Evaluation of the comparative efficacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis: a 12-week randomized controlled clinical trial with a 52-week open-label extension. *J Rheumatol* 2006; 33(5):985-95.
6. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2):563-72.
7. Williams PL, Ansell BM, Bell A, Cain AR, Chamberlain MA, Clarke AK et al. Multicentre study of piroxicam versus naproxen in juvenile chronic arthritis, with special reference to problem areas in clinical trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Br J Rheumatol* 1986; 25(1):67-71.

### ESTUDIOS EXCLUIDOS

1. Ailioaie C, Lupusoru-Ailioaie LM. Antirheumatic effects of first-line agents in the treatment of juvenile chronic arthritis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1997; 101(3-4):134-8.
2. Ansell BM. Ibuprofen in the management of Still's disease. *Practitioner* 1973; 211(265):659-63.
3. Ardoin S, P, Sundry J, S. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opinion in Rheumatology* 18(3)(pp 221-226), 2006 Date of Publication: May 2006.
4. Ashorn M, Verronen P, Ruuska T, Huhtala H. Upper endoscopic findings in children with active juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 92(5)(pp 558-561), 2003 Date of Publication: 01 May 2003.
5. Autret-Leca E. A general overview of the use of ibuprofen in paediatrics. *International Journal of Clinical Practice, Supplement* (135)(pp 9-12), 2003 Date of Publication: Apr 2003.
6. Baum J. Aspirin in the treatment of juvenile arthritis. *Am J Med* 1983; 74(6A):10-5.
7. Bloom B, J. New drug therapies for the pediatric rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 13(5)(pp 410-414), 2001 Date of Publication: 2001.
8. Cassidy JT. Treatment of children with juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1986; 314(20):1312-4.
9. Cassidy JT. Medical management of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 58(5):831-50.

10. Clark E, Plint AC, Correll R, Gaboury I, Passi B. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* 2007; 119(3):460-7.
11. Cukiernik V, A, Lim R, Warren D, Seabrook J, A et al. Naproxen versus acetaminophen for therapy of soft tissue injuries to the ankle in children. *Annals of Pharmacotherapy* 41(9)(pp 1368-1374), 2007 Date of Publication: Sep 2007.
12. DuRant RH, Jay S, Jerath R, Fink S. The influence of anxiety and locus of control on adolescents' response to naproxen sodium for mild to moderate pain. *J Adolesc Health Care* 1988; 9(5):424-30.
13. Eccleston C, Clinch J. Adolescent chronic pain and disability: a review of the current evidence in assessment and treatment. *Paediatrics and Child Health* 12(2)(pp 117-120), 2007 Date of Publication: Feb 2007.
14. Flato B, Vinje O, Forre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children. *Clinical Rheumatology* 17(6)(pp 505-510), 1998 Date of Publication: 1998.
15. Foeldvari I, Burgos-Vargas R, Thon A, Tuerck D. High response rate in the phase I/II study of meloxicam in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(5):1079-83.
16. Garcia-Morteo O, Maldonado-Cocco JA, Cuttica R, Garay SM. Piroxicam in juvenile rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1987; 8(1):49-53.
17. Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Towheed T, Wells G et al. Rofecoxib para la artritis reumatoide . La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4 Oxford: Update Software Ltd Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4 Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd ) 2004.
18. Giannini EH, Lovell DJ, Hepburn B. FDA draft guidelines for the clinical evaluation of antiinflammatory and antirheumatic drugs in children. Executive summary. *Arthritis Rheum* 1995; 38(5):715-8.
19. Goodman S, Howard P, Haig A, Flavin S, MacDonald B. An Open Label Study to establish dosing recommendations for nabumetone in juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 2003; 30(4):829-831.
20. Hamilton J, Capell H. The treatment of juvenile arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(7):1085-92.
21. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ* 2004; 329(7472):948.
22. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002; 109(1):109-15.
23. Karademir S, Oguz D, Senocak F, Ocal B, Karakurt C, Cabuk F. Tolmetin and salicylate therapy in acute rheumatic fever: Comparison of clinical efficacy and side-effects. *Pediatr Int* 2003; 45(6):676-9.
24. Kleinknecht C, Broyer M, Gubler MC, Palcoux JB. Irreversible renal failure after indomethacin in steroid-resistant nephrosis. *N Engl J Med* 1980; 302(12):691.
25. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA* 1995; 273(12):929-33.
26. Lesko SM, Mitchell AA. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children. *Pediatrics* 1997; 100(6):954-7.
27. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999; 104(4):e39.
28. Lesko SM. The safety of ibuprofen suspension in children. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;(135):50-3.

29. Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatric Drugs* 3(11)(pp 817-858), 2001 Date of Publication: 2001.
30. Lovell DJ, Giannini EH, Brewer EJ. Time course of response to nonsteroidal antiinflammatory drugs in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27(12):1433-7.
31. Marriott SC, Stephenson TJ. A double-blind dose-ranging trial with paediatric ibuprofen. *Br J Clin Pract Suppl* 1990; 70:15-8.
32. Mericle P, M, Wilson V, K, Moore T, L et al. Effects of polyarticular and pauciarticular onset juvenile rheumatoid arthritis on facial and mandibular growth. *Journal of Rheumatology* 23(1)(pp 159-165), 1996 Date of Publication: 1996.
33. Mitchell AA, Lesko SM. When a randomised controlled trial is needed to assess drug safety. The case of paediatric ibuprofen. *Drug Saf* 1995; 13(1):15-24.
34. Munro JE, Murray KJ. Advances in paediatric rheumatology: beyond NSAIDs and joint replacement. *J Paediatr Child Health* 2004; 40(4):161-9.
35. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(6):521-6.
36. Press J, Buskila D. Pain management in pediatric rheumatic diseases. *Pain Clinic* 13(1)(pp 3-11), 2001 Date of Publication: 2001.
37. Riddle R, Ryser CN, Morton AA, Sampson JD, Browne RH, Punaro MG et al. The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol* 2006; 31(3):262-71.
38. Steans A, Manners PJ, Robinson IG. A multicentre, long-term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis. *Br J Clin Pract* 1990; 44(5):172-5.