



Revisión del tratamiento farmacológico del dolor secundario a artrosis con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB)

Review of the pharmacological treatment of osteoarthritis pain with paracetamol, non-steroid anti-inflammatory (NSAIDSS) and selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIB).

M. M. Matute Crespo y A. Montero Matamala

Unidad del Dolor. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida, España

ABSTRACT

In this monograph, a review of all aspects related to osteoarthritis is carried out in order to offer the patient with osteoarthritis the most optimal management in light of the bibliography available at the time of writing.

In this specific article, we made a bibliographic review of the pharmacological treatment of osteoarthritis with paracetamol, classical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective cyclooxygenase type 2 inhibitors (COXIBS).

We update the aspects that interest us most from a clinical point of view: efficacy, safety, comparison within these options and with the rest of the alternatives (interventional or other pharmacological) for being able to decide the patient profiles in which this type is indicated of pharmacological options, the evolutionary moment of the disease or even the maintenance time of this type of drug.

For reaching our objective, we have carried out a bibliographic review of the studies evaluating the effect of these analgesic drugs in osteoarthritis with an electronic search using Google Scholar, Medline/PubMed and the Cochrane database of systematic reviews to compile the available literature between the years 2000 and 2020.

Key words: Osteoarthritis, paracetamol, COXIB, NSAIDS, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, topical therapies, cyclooxygenase-2 inhibitors.

RESUMEN

En este monográfico se realiza una revisión de todos los aspectos relacionados con la artrosis para poder ofrecer al/la paciente el manejo más óptimo a la luz de la bibliografía disponible en el momento de redacción del mismo.

En este artículo en concreto realizamos una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico de la artrosis con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB).

Actualizamos los aspectos que más nos interesan desde un punto de vista clínico: eficacia, seguridad, comparativa dentro de estas opciones y con el resto de alternativas (intervencionistas u otras farmacológicas), para poder decidir los perfiles de pacientes en los que puede estar indicado este tipo de opciones farmacológicas, el momento evolutivo de su enfermedad o incluso el tiempo de mantenimiento de este tipo de fármacos.

Para ello hemos realizado una revisión bibliográfica de los estudios que evalúan el efecto de estos fármacos analgésicos en la artrosis mediante una búsqueda electrónica utilizando Google Scholar, Medline/PubMed y la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas con el fin de recopilar la literatura disponible entre los años 2000 y 2020.

Palabras clave: Artrosis, paracetamol, COXIB, AINE, antiinflamatorios no esteroideos, tratamiento tópico, inhibidores de la ciclooxigenasa-2.

INTRODUCCIÓN

La artrosis es una prioridad de salud mundial dada su elevada prevalencia. Afecta a más del 50 % de los pacientes mayores de 60 años [1], y dado el envejecimiento progresivo de la población y el aumento de las patologías relacionadas con su etiopatogenia (obesidad y sedentarismo) la OMS considera que en un plazo corto de tiempo más de 579 millones de personas en el mundo la padecerán, convirtiéndose así en la cuarta causa de discapacidad en el mundo.

Su carácter "incurable" en la actualidad, es decir, la no disponibilidad de un tratamiento etiológico eficaz, hace que se convierta en un reto desde el punto de vista terapéutico. Nuestro plan de tratamiento deberá incidir en la prevención y en el tratamiento de los síntomas que incluyen: dolor e impotencia funcional o hipomovilidad (secundaria al dolor y a la disminución del arco de movilidad por los cambios estructurales que comporta esta patología).

Actualmente se utilizan múltiples métodos de tratamiento: fisioterapia, administración de fármacos (sistémicos o intrarticulares) y técnicas quirúrgicas, pero cada uno de ellos tiene sus limitaciones [1].

En este artículo revisamos la evidencia del tratamiento farmacológico con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB).

Para ello hemos realizado una revisión bibliográfica de los estudios que evalúan el efecto de estos fármacos analgésicos en la artrosis mediante una búsqueda electrónica utilizando Google Scholar, Medline/PubMed y la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas utilizando como criterios de búsqueda los siguientes términos: "osteoarthritis", "acetaminophen", "paracetamol", "COXIB", "NSAIDS", "nonsteroidal anti-inflammatory drugs", "topical therapies" y "cyclooxygenase-2 inhibitors".

Analizamos las opciones farmacológicas en distintos apartados valorando la eficacia/evidencia de cada uno de estos fármacos, seguridad, distintas vías de administración, asociación entre ellos, y eficacia respecto a otras opciones tanto farmacológicas como intervencionistas.

PARACETAMOL EN ARTROSIS

Introducción

El paracetamol (nombre internacional usado en Europa) y acetaminofén (nombre internacional usado en los EE. UU.) es el mismo compuesto derivado de su nombre químico: N-acetil-para-aminofenol y N-acetil-para-aminofenol [2].

Este fármaco se ha usado ampliamente como tratamiento de primera línea para el alivio de los síntomas en pacientes con artrosis [3], y durante muchos años se ha considerado un fármaco de primera línea de elección para el tratamiento de la artrosis.

Mecanismo de acción

El paracetamol tiene propiedades analgésicas y antipiréticas de forma similar a los AINE, pero al contrario de ellos no posee actividad antiinflamatoria.

Aunque el paracetamol se descubrió hace más de 100 años (fue sintetizado por primera vez en 1878 por Morse a partir de su precursor la fenacetina [4] e introducido como antipirético/analgésico por Von Mering en 1893) su mecanismo de acción no se ha dilucidado hasta hace poco [5] y sigue siendo en gran parte desconocido [6].

Es un fármaco multidireccional y hay varias vías metabólicas involucradas en su acción analgésica y antipirética. El mecanismo de acción del paracetamol consiste en la inhibición de las ciclooxigenasas (COX-1, COX-2 y COX-3) y la participación en el sistema endocannabinoide y las vías serotoninérgicas. Además, el paracetamol influye en los canales de potencial de receptor transitorio (TRP) y los canales de potasio Kv7 dependientes de voltaje e inhibe los canales de calcio Cav3.2 de tipo T. También ejerce un impacto sobre la L-arginina en la vía de síntesis del óxido nítrico (NO). Sin embargo, no todos estos efectos se han confirmado claramente [7].

La acción central del paracetamol se ha confirmado con estudios de resonancia magnética funcional, donde se ha objetivado la alteración de las conexiones con la corteza cingulada anterior que sugiere un efecto central del paracetamol en áreas cerebrales que se sabe están asociadas con el dolor [8].

Eficacia

El paracetamol tiene un efecto analgésico menor en el uso crónico de lo que se pensaba anteriormente [9]. De hecho, se ha cuestionado la evidencia de su efectividad, en particular en el tratamiento analgésico de la lumbalgia y la artrosis [10].

Las guías clínicas disponibles publicadas antes del año 2019 recomendaban el paracetamol como agente de primera línea en el tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera, pero en una revisión Cochrane publicada el año 2015 [11], y posteriormente en otra revisión Cochrane publicada el año 2019 [12], los autores pidieron una revisión de esta recomendación al concluir que el paracetamol era ineficaz en el tratamiento del dolor lumbar y proporcionaba un beneficio mínimo a corto plazo para las personas con artrosis. El tratamiento a largo plazo no era mejor que el tratamiento con placebo para la mayoría de las personas, por lo que recomendaban el uso de paracetamol solo cuando las opciones farmacológicas fueran limitadas, pudiendo ser útil durante breves periodos de tiempo, de forma episódica [6].

Por otra parte, en una revisión de la seguridad de los tratamientos farmacológicos de la artrosis de rodilla y cadera [13], los autores concluyen que, teniendo en cuenta su baja eficacia relativa y su alto riesgo de complicaciones renales y cardiovasculares, no se debía recomendar la prescripción de paracetamol como tratamiento de primera línea para la artrosis.

Revisando las últimas guías clínicas disponibles vemos que:

1. La guía clínica publicada el año 2019 [14] por la American College of Rheumatology/Arthritis Foundation hace una recomendación débil del paracetamol en los pacientes con artrosis

de rodilla, cadera y/o mano basándose en un metanálisis publicado el año 2017 que concluye que el paracetamol en monoterapia no es eficaz [15], remarcando la necesidad de un control regular de la hepatotoxicidad y no sobrepasar los tres gramos diarios.

2. La guía [16] publicada por la OARS (Osteoarthritis Research Society International) recomienda el paracetamol con niveles de evidencia 4A y 4B (especificando que durante mucho tiempo se ha considerado un pilar del tratamiento de la artrosis) para, sin concretar ningún fenotipo de artrosis o subgrupo de comorbilidad, la evidencia del metanálisis actualizado sugiere que tiene poca o ninguna eficacia en personas con artrosis, con la posibilidad de hepatotoxicidad.
3. En las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) para el manejo de pacientes afectados con gonartrosis y coxartrosis [17] no se realiza una revisión exhaustiva de los distintos tratamientos farmacológicos.

Pero, en una revisión MBE publicada en 2019 [3], respondiendo a la petición de revisión realizada desde la Cochrane, argumentan que la revisión Cochrane no informó de los datos sobre la proporción de participantes que confirmaron una mejoría en los síntomas del dolor y que el paracetamol tuvo beneficios estadísticamente significativos para el dolor y la función física (a pesar de no alcanzar los umbrales de MCID diferencia mínima clínicamente importante) que hacen que, junto con su buen perfil de daños, concluyan que el paracetamol no debe descartarse como uno de los tratamientos de primera línea para el manejo del dolor en la artrosis.

Además, aunque si bien las revisiones sistemáticas recientes sugieren que el uso de paracetamol a corto plazo es ineficaz para la artrosis, existe una escasez de literatura que investigue el éxito del tratamiento analgésico continuo en combinación con ejercicio para el tratamiento del dolor de la artrosis [18]. En este sentido, un estudio prospectivo publicado en 2019 realizado en sujetos ancianos (n = 5429) concluyó que “a pesar de la polifarmacia y la polimorbilidad”, el paracetamol sigue siendo un analgésico de primera línea para controlar el dolor [19].

Efectos secundarios

El paracetamol ha sido muy utilizado, entre otras razones, por su aparente inocuidad respecto a los AINE u opiáceos, pero múltiples artículos lo cuestionan.

En una revisión bibliográfica sistemática de estudios observacionales (dada la ausencia de ensayos a largo plazo) publicada el año 2014 [6] se alertó sobre el grado considerable de toxicidad asociado con el uso de paracetamol entre la población adulta en general, especialmente en el extremo superior de las dosis analgésicas estándar y la presencia de efectos secundarios similares a los AINE, incluidos los efectos gastrointestinales, cardiovasculares y renales. A nivel respiratorio los ensayos clínicos son limitados, pero parecen proporcionar la tranquilidad de que el paracetamol es seguro de usar en pacientes con asma [20].

A nivel cardiovascular, la administración prolongada de dosis altas de paracetamol conlleva el riesgo de reacciones adversas típicas de los inhibidores de la COX-2 (COXIB) como hipertensión, infarto de corazón o insuficiencia renal como resultado de una inhibición selectiva periférica de la COX-2 [2]. Respecto a la hipertensión en concreto, los estudios son relativamente escasos en comparación con los de los AINE [4] y los resultados son contradictorios, aunque sugieren que el uso prolongado de paracetamol aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión.

A nivel gastrointestinal, la intoxicación por paracetamol es la principal causa de hepatotoxicidad aguda grave en el Reino Unido [21], pero los efectos del uso crónico sobre el sistema gastrointestinal eran menos conocidos; de hecho la “seguridad” a nivel gastrointestinal era una de las ventajas clásicas respecto a los AINE. Actualmente algunos estudios sugieren un aumento en las tasas de efectos adversos a nivel gastrointestinal con el uso crónico de paracetamol.

Si se analiza la incidencia de hemorragia gastrointestinal parece que cuando se toma regularmente en dosis superiores a 2-3 g al día (es decir, en dosis diarias que normalmente se observan en el uso crónico) existe un riesgo significativo de hemorragia gastrointestinal con paracetamol, y que este efecto es aditivo cuando se combina con AINE [4].

Respecto a la hepatotoxicidad crónica no parece haber evidencia de que el tratamiento terapéutico continuado con paracetamol cause hepatotoxicidad, ni en individuos sanos ni en pacientes con enfermedad hepática crónica, con la excepción de aquellos en mal estado nutricional [22,23].

En una publicación del año 2018 donde se revisan los efectos secundarios a largo plazo del paracetamol [4] señalan las dos complicaciones en las que la evidencia es más concluyente: la hipertensión y la hemorragia gastrointestinal (con efecto aditivo cuando se combina con AINE). Esto puede ser particularmente importante en pacientes con angina o hipertensión preexistente. Al considerar la prescripción de paracetamol en el contexto crónico, sería prudente considerar estos efectos adversos (además de la hepatotoxicidad).

Una revisión publicada en *Drugs* el año 2019 [21] concluye que las personas con dolor crónico pueden usar paracetamol durante muchos años y que los únicos datos de seguridad relevantes se derivan de estudios observacionales con sus problemas concomitantes, incluido el sesgo de selección (participantes no seleccionados al azar) y el sesgo de información (registro inexacto de medicamentos, por ejemplo, algunos de los cuales pueden ser AINE). Actualmente, esta evidencia observacional sugiere un mayor riesgo de eventos adversos con el paracetamol, aunque los datos son difíciles de interpretar y el paracetamol sigue siendo más seguro que los AINE.

Conclusión

El beneficio analgésico del paracetamol en el dolor articular por artrosis es incierto; dadas las alternativas, se podría plantear su prescripción aunque de manera cuidadosa. Por esta razón, el paracetamol podría verse como la opción “menos peor”, lo que probablemente

significa que podría seguir siendo, al menos por ahora, el analgésico de primera línea de elección [21], pero su mantenimiento de manera crónica tendría que justificarse por el efecto beneficioso junto a una vigilancia clínica adecuada de los efectos secundarios.

AINE Y COXIB EN ARTROSIS

Introducción

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la artrosis.

Se caracterizan por inhibir en diversas proporciones las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2). Los fármacos COX-2 selectivos (COXIB) reducen los efectos secundarios asociados con la inhibición de COX-1 (efectos secundarios a nivel gastrointestinal y renal por disminución de PGE₂), aunque aumentan los efectos secundarios a nivel cardiovascular (por la disminución de síntesis de PGI₂).

El descubrimiento de inhibidores selectivos de la COX facilitó la individualización de la terapia para el paciente al elegir el inhibidor selectivo apropiado, según el efecto clínico deseado y los efectos secundarios relacionados, como los factores de riesgo gastrointestinal y cardiovascular [7].

Mecanismo de acción

Los mecanismos de acción de los AINE incluyen efectos tanto periféricos como centrales. De forma periférica, los AINE inhiben la actividad de las enzimas ciclooxigenasa COX-1 y COX-2, lo que conduce a una disminución de la síntesis de prostaglandinas y produce analgesia. A nivel de sistema nervioso central los AINE también tienen el efecto adicional de aumentar los niveles de serotonina [24].

Existe una variabilidad interindividual en la eficacia analgésica de los AINE, aunque no se conocen bien los mecanismos que subyacen a la misma [25]. En un estudio publicado para valorar la distinta eficacia de los AINE se concluye que existe una heterogeneidad sustancial interindividual en la activación de la inflamación, del sistema prostanoide. Una activación menos pronunciada se asocia con un alivio del dolor insuficiente con ibuprofeno solo y la necesidad de una intervención terapéutica adicional, como un analgésico opioide.

En el contexto del tratamiento de la artrosis debemos conocer que los AINE no solo tienen efecto analgésico, también pueden tener efecto condroprotector [1]. El ácido acetilsalicílico con una dosis de 300 mg/día tiene el potencial de reducir la pérdida de cartílago de la meseta tibial medial en la gonartrosis, aunque se necesitan más ensayos clínicos para demostrar la propiedad modificadora de la enfermedad en las lesiones del cartílago. El naproxeno regula al alza la diferenciación condrogénica de las células madre mesenquimales humanas por las vías de señalización de proteínas relacionadas con el erizo indio y la hormona paratiroidea/hormona paratiroidea. El etodolaco inhibe la apoptosis inducida por TNF- α en cultivos de condrocitos articu-

lares. El celecoxib disminuye MMP-1, MMP-13, IL-1 β , TNF- α , PGE₂ y aumenta la síntesis de proteoglicanos, pero un ensayo clínico ha concluido que cuatro semanas de celecoxib 200 mg no tienen ningún efecto sobre la progresión de las lesiones del cartílago [26].

Eficacia

A destacar en la valoración de la eficacia analgésica que los AINE tópicos y orales son igualmente eficaces en el tratamiento de la artrosis localizada [26] y que, en general, ningún AINE ha demostrado ser superior a otro siendo la eficacia de los AINE tradicionales similar a los COXIBS [27].

Parar valorar la eficacia nos basaremos en las últimas guías clínicas publicadas:

1. *Guía de la Osteoarthritis Research Society International* [16] en artrosis de rodilla, cadera y poliarticular.
 - AINE tópicos tanto en artrosis de rodilla como poliarticular (en este último caso teniendo en cuenta el número de articulaciones) y valorando en todos los casos el uso concomitante de AINE. La dosis total de AINE en la aplicación tópica en una articulación es sustancialmente menor que la dosis oral recomendada del mismo fármaco, por lo que los efectos adversos de los AINE tópicos fueron mínimos y leves. Los AINE tópicos, por lo tanto, se recomiendan para pacientes con artrosis de rodilla con comorbilidades gastrointestinales o cardiovasculares y para pacientes con fragilidad por las mismas razones descritas anteriormente.
 - AINE vía oral: recomendados en artrosis de rodilla, cadera o poliarticular. En personas con artrosis sin comorbilidad asociada se recomienda el uso de AINE no selectivos, preferiblemente con la adición de un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Para las personas con comorbilidades gastrointestinales recomiendan los inhibidores selectivos de la COX-2 y los AINE no selectivos en combinación con un IBP porque tienen un perfil de seguridad gastrointestinal superior a los AINE no selectivos. No recomiendan AINE de ninguna clase en pacientes con enfermedades cardiovasculares ni en pacientes frágiles, aunque presentan una Declaración de Buenas Prácticas Clínicas que especifica que cuando se elige un AINE para el tratamiento de pacientes en riesgo (incluidos los pacientes con fragilidad), debe ser el que ofrezca perfiles de seguridad más favorables, utilizándolo a la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible.
2. Según la *Guía Clínica de American College of Rheumatology/Arthritis* [14] del año 2019 para artrosis de rodilla, cadera y manos:
 - Los AINE tópicos son fuertemente recomendados para artrosis de rodilla y de manos.
 - Los AINE orales se recomiendan encarecidamente para pacientes con artrosis de rodilla, cadera y/o mano, estableciendo los AINE orales como la medicación inicial de elección en el

tratamiento de la artrosis, independientemente de su localización anatómica, teniendo en cuenta que las dosis deben ser lo más bajas posible y el tratamiento con AINE debe continuarse durante el menor tiempo posible.

3. En las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) para el manejo de pacientes afectados con gonartrosis y coxartrosis [17], no se realiza una revisión exhaustiva de los distintos tratamientos farmacológicos.
4. En las recomendaciones de EULAR para el tratamiento de la artrosis de manos [28] se prefieren los tratamientos tópicos a los sistémicos por razones de seguridad. Los AINE tópicos son el tratamiento de elección. Los analgésicos, en particular los AINE, deben considerarse durante un periodo limitado para aliviar los síntomas.

Seguridad

Todos los AINE se asocian en mayor o menor grado a efectos secundarios a nivel cardiovascular y gastrointestinal, por lo que deben usarse durante el mínimo tiempo posible a la menor dosis posible [27].

En un artículo de revisión de la seguridad del tratamiento de la artrosis [13] concluyen que las complicaciones gastrointestinales más altas se informaron para el diclofenaco. El ibuprofeno tuvo las mayores complicaciones renales, mientras que celecoxib tuvo el mayor riesgo cardiovascular. Los resultados muestran que el tratamiento médico de la artrosis de cadera y rodilla, en particular con fármacos antiinflamatorios no esteroides, puede conllevar una mayor mortalidad en comparación con la cirugía.

En pacientes con múltiples comorbilidades, los regímenes que contienen naproxeno e ibuprofeno son más eficaces y rentables en el manejo del dolor por artrosis que los opioides, celecoxib o el tratamiento estándar [29].

En un metanálisis [30] publicado de diferentes dosis de AINE o paracetamol para la artrosis de cadera o rodilla, los AINE son superiores al paracetamol para el dolor osteoartítico. Este metanálisis en red de AINE para el dolor osteoartítico y la función física, demuestra la superioridad de los AINE en comparación con el paracetamol y sugiere que el diclofenaco es la terapia más eficaz.

Si comparamos distintos tipos de AINE y COXIB [31], una revisión Cochrane del año 2017 que revisa el efecto del celebrex en la artrosis indican que celecoxib es levemente mejor que el placebo y que ciertos AINE para aliviar el dolor y mejorar la función física, pero no hay certeza de que los perjuicios entre el celecoxib, el placebo y otros AINE sean diferentes debido al riesgo de sesgo y la evidencia de baja calidad de muchos resultados.

En cuanto a la seguridad y eficacia comparativa de distintos AINE, nos referiremos al metanálisis publicado en *Lancet* el año 2017 [32] con resultados sólidos de que el diclofenaco 150 mg/día es el AINE más eficaz disponible en la actualidad, en términos de mejorar tanto el dolor como la función. El diclofenaco en la dosis máxima diaria de 150 mg/día es más eficaz para el tratamiento del dolor y la discapacidad física en la artrosis, y es superior a las dosis máximas de los AINE de uso frecuente, incluidos ibuprofeno, naproxeno y cele-

coxib. El etoricoxib a la dosis máxima de 60 mg/día es tan eficaz como el diclofenaco 150 mg/día para el tratamiento del dolor, pero sus estimaciones del efecto sobre la discapacidad física son imprecisas. Además, etoricoxib no es tan accesible como el diclofenaco porque tiene autorización de comercialización en menos países. Etoricoxib 90 mg/día está por encima de las dosis diarias máximas aprobadas; podría ser más eficaz para el tratamiento del dolor, pero las estimaciones son imprecisas. No obstante, en vista del perfil de seguridad se debe individualizar la decisión.

En vista de los efectos secundarios de los AINE y la duración del tratamiento en casi todos los ensayos incluidos en este análisis, se debe dar preferencia al uso de AINE tópicos y al uso intermitente a corto plazo de AINE orales en dosis de moderadas a máximas, sobre las dosis fijas a largo plazo.

CONCLUSIÓN

Dado que el tratamiento farmacológico de la artrosis con paracetamol y AINE está limitado por su relativa eficacia y los efectos secundarios cuando se usa crónicamente, creemos que es esencial el manejo multidisciplinar de la misma, introduciendo el ejercicio [33], el manejo intervencionista y el uso combinado con otras opciones farmacológicas de otros grupos (por ejemplo, sulfato de glucosamina) [34] dentro de un plan terapéutico integral. Es necesario, dado el carácter crónico de la artrosis (actualmente no disponemos de tratamiento curativo) ir proporcionando distintas opciones a lo largo del curso de la enfermedad. Debemos adaptarnos a las limitaciones funcionales que provoca y a la comorbilidad del paciente que a lo largo de los años también va variando.

Con el manejo de distintas opciones de manera combinada podemos conseguir aumentar la eficacia del paracetamol, AINE y COXIB, disminuyendo las dosis y el tiempo de tratamiento, mejorando así su perfil de seguridad y eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apostu D, Lucaciu O, Mester A, Oltean-Dan D, Baciut M, Baciut G, et al. Systemic drugs with impact on osteoarthritis. *Drug Metab Rev.* 2019;51(4):498-523. DOI: 10.1080/03602532.2019.1687511.
2. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014;71(1):11-23.
3. Onakpoya IJ. Paracetamol as first line for treatment of knee and hip osteoarthritis. *BMJ Evid Based Med.* 2020;25(1):40. DOI: 10.1136/bmjebm-2019-111213.
4. McCrae JC, Morrison EE, Machtyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2218-30. DOI: 10.1111/bcp.13656.
5. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician.* 2009;12(1):269-80.
6. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):552-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.

7. Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol - An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020. DOI: 10.1111/1440-1681.13392.
8. De Coster O, Forget P, De Mey J, Van Schuerbeek P, Poelaert J. Identification of the cerebral effects of paracetamol in healthy subjects: an fMRI study. *Br J Pain*. 2020;14(1):23-30. DOI: 10.1177/2049463719854483.
9. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2218-30. DOI: 10.1111/bcp.13656.
10. Price C. NICE forced into U-turn on advice to avoid paracetamol in osteoarthritis [Internet]. *Pulse Today*. (consultado el 8 de enero de 2018). Available at <http://www.pulsetoday.co.uk/clinical/more-clinical-areas/musculoskeletal/nice-forced-into-u-turn-on-advice-to-avoid-paracetamol-in-osteoarthritis/20005837.article>
11. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1225. DOI: 10.1136/bmj.h1225.
12. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD013273. DOI: 10.1002/14651858.CD013273.
13. Aweid O, Haider Z, Saed A, Kalairajah Y. Treatment modalities for hip and knee osteoarthritis: A systematic review of safety. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018;26(3):2309499018808669. DOI: 10.1177/2309499018808669.
14. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. DOI: 10.1002/acr.24131.
15. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21-e33. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
16. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-89. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
17. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Åsenlöf P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797-807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
18. Lee K, Cooke J, Cooper G, Shield A. Move it or Lose it. Is it Reasonable for Older Adults with Osteoarthritis to Continue to Use Paracetamol in Order to Maintain Physical Activity? *Drugs Aging*. 2017;34(6):417-23. DOI: 10.1007/s40266-017-0450-1.
19. Girard P, Sourdret S, Cantet C, de Souto Barreto F, Rolland Y. Acetaminophen Safety: Risk of Mortality and Cardiovascular Events in Nursing Home Residents, a Prospective Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(6):1240-7. DOI: 10.1111/jgs.15861.
20. Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ, Zeffler SJ, et al. Acetaminophen versus ibuprofen in young children with mild persistent asthma. *N Engl J Med*. 2016;375(7):619-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1515990.
21. Conaghan PG, Arden N, Avouac B, Migliore A, Rizzoli R. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):7-14. DOI: 10.1007/s40266-019-00658-9.
22. Watelet J, Laurent V, Bressenot A, Bronowicki JP, Larrey D, Peyrin-Biroulet L. Toxicity of chronic paracetamol ingestion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(11-12):1543-6. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03503.x.
23. Bretherick AD, Craig DG, Masterton G, Bates C, Davidson J, Martin K, et al. Acute liver failure in Scotland between 1992 and 2009; incidence, aetiology and outcome. *QJM*. 2011;104(11):945-56. DOI: 10.1093/qjmed/hcr098.
24. Majeed MH, Sherazi SAA, Bacon D, Bajwa ZH. Pharmacological Treatment of Pain in Osteoarthritis: A Descriptive Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12):88. DOI: 10.1007/s11926-018-0794-5.
25. Theken KN, Hersh EV, Lahens NF, Lee HM, Li X, Granquist EJ, et al. Variability in the Analgesic Response to Ibuprofen Is Associated With Cyclooxygenase Activation in Inflammatory Pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(3):632-41. DOI: 10.1002/cpt.1446.
26. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. Report No.: 11(12)-EHC076-EF.
27. Lanás A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquívias G, Pérez-Aisa A, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014;10(2):68-84. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.10.004.
28. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16-24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
29. Katz JN, Smith SR, Collins JE, Solomon DH, Jordan JM, Hunter DJ, et al. Cost-effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of knee osteoarthritis in older patients with multiple comorbidities. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(3):409-18. DOI: 10.1016/j.joca.2015.10.006.
30. Rasmussen S. NSAIDs are superior to paracetamol for osteoarthritic pain and function in a network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(1):40-1. DOI: 10.1136/ebmed-2017-110878.
31. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD009865. DOI: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
32. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21-e33. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
33. Lee K, Cooke J, Cooper G, Shield A. Move it or Lose it. Is it Reasonable for Older Adults with Osteoarthritis to Continue to Use Paracetamol in Order to Maintain Physical Activity? *Drugs Aging*. 2017;34(6):417-23. DOI: 10.1007/s40266-017-0450-1.
34. Tenti S, Giordano N, Mondanelli N, Giannotti S, Maheu E, Fioravanti A. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(6):1161-72. DOI: 10.1007/s40520-019-01305-4.