PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

## REVISIÓN RÁPIDA N° 12-2020

## Indometacina 25 mg cápsula

### PARA EL ALIVIO SINTOMÁTICO DEL DOLOR AGUDO EN PACIENTES ADULTOS CON ARTRITIS GOTOSA

(Proceso de actualización del Petitorio Único de Medicamentos Esenciales - PNUME)

Lima, Diciembre de 2020

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso* - ***DFAU***

*Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos* - ***UFURM***

**Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas**

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

**Equipo Técnico Decisor - PNUME:**

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**Equipo Técnico Facilitador:**

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

**Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Indometacina 25 mg cápsula para el alivio sintomático del dolor agudo en pacientes adultos con artritis gotosa. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 12-2020. Lima, Perú. Diciembre de 2020.

**Correspondencia**:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe

## TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 4

II. DATOS DE LA SOLICITUD 4

III. DATOS DEL MEDICAMENTO 4

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 4

a. PREGUNTA CLÍNICA 4

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 5

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 6

5.1. PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS GENERALES 6

5.2. EPIDEMIOLOGÍA 7

5.3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO 8

a. FARMACODINAMIA 9

b. FARMACOCINÉTICA 9

c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN 10

VI. TRATAMIENTO 11

a. SUMARIOS 11

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 15

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA 19

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 20

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS 20

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD 22

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS 22

b. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS 24

IX. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD 25

**X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS** 26

**XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO** 26

**a. AGENCIAS REGULADORAS** 26

**b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD** 27

**XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS** 27

**XIII. CONCLUSIÓN** 28

## I. ANTECEDENTES

EsSalud solicitó la inclusión de Indometacina 25 mg capsula al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el alivio sintomático del dolor agudo en pacientes adultos con artritis gotosa.

## II. DATOS DE LA SOLICITUD

| | |
|---|---|
| **Medicamento solicitado:** | Indometacina 25 mg cápsula |
| **Indicación específica:** | Paciente adulto con dolor agudo por artritis gotosa |
| **Institución que lo solicita:** | EsSalud |
| **Número de casos anuales:** | No reporta |

## III. DATOS DEL MEDICAMENTO

| | |
|---|---|
| **Denominación Común Internacional:** | Indometacina 25 mg |
| **Formulación propuesta** | Indometacina 25 mg cápsula |
| **Verificación de Registro Sanitario[1] :** | 08 registros sanitarios vigentes |
| **Alternativas en el PNUME[2]:** | • Paracetamol 500 mg TAB<br>• Ibuprofeno 200 mg TAB<br>• Naproxeno (como base o sal sódica) 250 mg TAB o 500 mg TAB<br>• Diclofenaco 25 mg/mL INY<br>• Colchicina 500 mcg (0.5 mg) TAB<br>• Prednisona 5 mg, 20 mg, 50 mg TAB |

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2019 [cited 2020 Ago 20]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

[2] Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2020 Ago 20]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf

¿Indometacina 25 mg cápsula será más eficaz y seguro para el alivio sintomático del dolor agudo (no más de tres días) en pacientes adultos con artritis gotosa, en comparación a las alternativas del PNUME?
Descripción de la pregunta:

| | |
|---|---|
| **P** | Paciente adulto con dolor agudo por artritis gotosa |
| **I** | Indometacina 25 mg cápsula no más de tres días |
| **C** | • Paracetamol 500 mg TAB<br>• Ibuprofeno 200 mg TAB<br>• Naproxeno (como base o sal sódica) 250 mg, 500 mg TAB<br>• Diclofenaco 25 mg/mL INY<br>• Colchicina 500 mcg (0.5 mg) TAB<br>• Prednisona 5 mg, 20 mg, 50 mg TAB |
| **O** | Eficacia: Control del dolor, inflamación<br>Seguridad: Eventos adversos |

## b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

**Tipos de estudios**:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[3] y se consideró principalmente los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos clínicos

**Fuentes de información:**
- De acceso libre
  - Bases de datos: Pubmed/Medline, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, TripDataBase, SISMED, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, y otras páginas (agencias HTA o revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): UpToDate, DynaMed, BMJ BestPractice.

La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años, y a estudios en idiomas inglés, holandés y español.

**Términos de Búsqueda**

[3] DiCenso A, Bayley L, Haynes B. Accessing pre-appraised evidence: Fine-tuning the 5S model into a 6S model. Evid Based Nurs [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 4];12(4):99–101. Available from: https://ebn.bmj.com/content/12/4/99.2

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos, restringido a los idiomas inglés, holandés y español, y limitado a estudios publicados principalmente en los últimos 10 años.
Las publicaciones excluidas fueron aquellas que luego de leer el título y el resumen no se enfocaban en la pregunta PICO. Luego, se eliminaron publicaciones duplicadas entre bases. La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA [4]

Un brote de gota es una artritis inflamatoria incapacitante e intensamente dolorosa, que generalmente afecta a una sola articulación, pero en ocasiones afecta a dos o más articulaciones. El objetivo de la terapia en un brote de gota es la terminación rápida y segura del dolor y la discapacidad. Sin terapia, el brote de gota generalmente se resuelve por completo en unos pocos días a varias semanas, particularmente en las primeras etapas de la enfermedad. Sin embargo, los síntomas mejoran más rápidamente con la administración de cualquiera de una amplia gama de fármacos antiinflamatorios.

### 5.1. PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS GENERALES

Varias clases de agentes antiinflamatorios son eficaces para el tratamiento de los brotes de gota, incluidos los glucocorticoides sistémicos e intraarticulares, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la colchicina y los agentes biológicos que inhiben la acción de la interleucina (IL)-1 beta. Un conjunto de principios generales es importante para el tratamiento eficaz de un brote de gota, independientemente del agente antiinflamatorio específico utilizado. Estos incluyen los siguientes:

- **Tratamiento temprano:** el tratamiento debe comenzar lo antes posible después de que el paciente perciba el comienzo de un brote, preferiblemente dentro de varias horas de la aparición de los síntomas. La resolución más rápida y completa de los síntomas ocurre cuanto antes se introduce el tratamiento, especialmente si el tratamiento se inicia con la dosis completa recomendada del agente antiinflamatorio elegido. Los pacientes deben continuar con el tratamiento mientras dure el brote, generalmente a dosis reducidas una vez que se logre una reducción significativa de los síntomas.

- **Duración de la terapia**: el cese completo del tratamiento para un brote de gota generalmente se puede realizar de manera segura dentro de los dos o tres días posteriores a la resolución completa del brote; sin embargo, en el caso de los glucocorticoides orales, a veces disminuimos más lentamente para reducir el riesgo de un brote recurrente ("rebote").

  La duración de la terapia para un brote de gota puede variar desde sólo unos pocos días (p. ej., un paciente tratado pocas horas después del inicio de los síntomas) hasta varias semanas (p. ej., un paciente que comenzó el tratamiento después de cuatro o cinco días de síntomas). Muchos pacientes requieren tratamiento antiinflamatorio para un brote de gota durante no más de cinco a siete días si se inicia la terapia dentro de las 12 a 36 horas posteriores al inicio de los síntomas.

- **Profilaxis del brote de gota:** la terapia antiinflamatoria en dosis bajas generalmente debe continuarse durante los primeros meses del tratamiento para reducir los uratos. La

[4] Gaffo, AL. Treatment of gout flares. UpToDate. [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 4]. Available from: https://www.uptodate.com

intención de este tratamiento, llamado profilaxis antiinflamatoria de los brotes de gota, es reducir el riesgo de brotes adicionales, que son comunes en las primeras etapas del tratamiento para reducir los uratos.

- **Continuación de la terapia de reducción de uratos durante los brotes:** en pacientes que ya reciben farmacoterapia de reducción de uratos en el momento de un brote de gota (p. ej., Alopurinol, febuxostat, probenecid, lesinurad, benzbromarona o pegloticasa), la medicación para reducir los uratos debe continuarse sin interrupción. La interrupción temporal no tiene ningún beneficio y la reintroducción posterior después de un período sin el fármaco puede predisponer a otro brote.

  Sin embargo, las terapias reductoras de uratos no tienen un beneficio directo en el tratamiento de un brote de gota, y si se debe iniciar un agente reductor de uratos junto con un tratamiento antiinflamatorio durante un brote es controvertido. Las recomendaciones terapéuticas para los brotes de gota en pacientes que reciben agentes reductores de uratos son las mismas que para los pacientes que no toman dicha terapia.

- **Comorbilidades:** las comorbilidades importantes (y sus terapias en curso) que son frecuentes entre los pacientes con gota pueden afectar la seguridad o eficacia de los antiinflamatorios, especialmente en pacientes de edad avanzada; la consideración de estas circunstancias es fundamental en la elección del tratamiento antiinflamatorio para un brote de gota. Los siguientes factores son de particular importancia al seleccionar un agente:
  - Función renal
  - Enfermedad cardiovascular, incluida insuficiencia cardíaca, hipertensión mal controlada y enfermedad de las arterias coronarias
  - Enfermedad gastrointestinal, incluida la úlcera péptica
  - Uso de medicación concurrente
  - Diabetes mellitus, especialmente si está mal controlada
  - Alergia o intolerancia a medicamentos
  - Infección concurrente

- **Medidas complementarias:** las medidas complementarias, ninguna de las cuales es de eficacia probada, a menudo se administran para aliviar los síntomas e incluyen aplicar hielo en la articulación afectada, dejar reposar la articulación afectada y administrar analgésicos (p. ej., paracetamol u opioides). En el paciente, poco frecuente, que requiere tratamiento con opioides, estos agentes deben usarse en las dosis más bajas y durante el menor tiempo necesario. Estas medidas no sustituyen al tratamiento antiinflamatorio eficaz del brote de gota.

## 5.2. EPIDEMIOLOGÍA [5]

La gota tiende a aparecer antes en los hombres que en las mujeres y es poco común en la infancia. Tanto la incidencia como la prevalencia de la enfermedad parecen estar aumentando desde al menos finales de la década de 1970 en los Estados Unidos, donde es probable que la prevalencia supere el 3% de los adultos, y en todo el mundo.

[5] Gaffo, AL. Treatment of gout flares. UpToDate. [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 4]. Available from: https://www.uptodate.com

En los hombres, los niveles de urato en suero de adultos de 5 a 6 mg/dL se alcanzan generalmente en la pubertad, con un pequeño aumento a partir de entonces debido solo a la edad. El curso correspondiente relacionado con la edad de los niveles de urato en suero difiere en las mujeres, en quienes las concentraciones de urato en suero tienen un promedio de aproximadamente 1.0 a 1.5 mg/dL menor que en hombres de edad similar; los niveles más bajos son el resultado de una mayor excreción urinaria fraccionada de urato durante el período fértil, que está mediada por compuestos estrogénicos. Después de la menopausia, las concentraciones de urato en las mujeres se elevan a niveles comparables a los de los hombres adultos. Las diferencias de género en los patrones de concentración de uratos relacionados con la edad parecen afectar las diferencias clínicas entre hombres y mujeres en la edad de inicio de la gota; los aumentos en la incidencia de gota son detectables en los hombres hacia la cuarta o quinta décadas de la vida y en las mujeres hacia la sexta o séptima décadas. Estas observaciones sugieren un período promedio de hiperuricemia asintomática de al menos 10 años o más tanto en hombres como en mujeres antes de la manifestación clínica de gota y proporcionan al menos una explicación parcial de la mayor prevalencia de gota en hombres durante al menos la novena década.

Las estimaciones de la prevalencia de gota en los Estados Unidos oscilan entre menos de tres millones y ocho millones o más de personas, la última de estas estimaciones sugiere una prevalencia de gota superior al 3% de los adultos población estadounidenses. Los aumentos en la aparición y las recurrencias de la gota probablemente reflejen cambios durante este período en los factores demográficos que afectan los factores de riesgo modificables y no modificables de la hiperuricemia y la gota. Entre estos factores se destacan el aumento de la longevidad y las enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales asociadas a la edad en la población; el uso de medicamentos que alteran el equilibrio como una consecuencia no intencionada del tratamiento de estos trastornos crónicos (y para prevenir el rechazo de órganos entre los receptores de trasplantes); y una mayor ingesta dietética de alimentos y aditivos alimentarios que contribuyen al desarrollo de la obesidad y la diabetes mellitus.

## 5.3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO[6]

La indometacina es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Los AINE consisten en agentes que no están relacionados estructuralmente; la clasificación química AINE de la indometacina es un derivado del ácido indolacético con el nombre químico de ácido 1- (p-clorobenzoil) 25-metoxi-2-metilindol-3-acético. Sin embargo, el efecto farmacológico de la indometacina no se comprende completamente, se cree que está mediada por la inhibición potente y no selectiva de la enzima ciclooxigenasa (COX), que es la principal enzima responsable de catalizar el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos a través de la vía del ácido araquidónico (AA). La indometacina se descubrió por primera vez en 1963 y fue aprobada por primera vez para su uso en los EE. UU. Por la FDA en 1965, junto con otros derivados del ácido acético como el diclofenaco y el sulindaco que también se desarrollaron durante la década de 1960. Desde entonces, la indometacina se ha estudiado ampliamente en ensayos clínicos como uno de los AINE más potentes para bloquear la síntesis de prostaglandinas.

[6] DrugBank. Canadian Institutes of Health Research. Indomethacin [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB00328

Más comúnmente utilizada en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, osteoartritis, dolores agudos de hombro y artritis gotosa aguda, la indometacina está disponible actualmente en cápsulas orales, así como en otros métodos de administración, incluidas las formulaciones rectal e intravenosa.

Código ATC[7]: M01AB01 – Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas

## a. FARMACODINAMIA

### *Mecanismo de acción*

La indometacina es un inhibidor inespecífico y reversible de la enzima ciclooxigenasa (COX) o prostaglandina G/H sintasa. Hay dos isoformas identificadas de COX: COX-1 está presente universalmente en la mayoría de los tejidos corporales y participa en la síntesis de prostaglandinas y tromboxano A2, mientras que COX-2 se expresa en respuesta a una lesión o inflamación. Expresada constitutivamente, la enzima COX -1 participa en la protección de la mucosa gástrica, la función plaquetaria y renal al catalizar la conversión de ácido araquidónico en prostaglandina (PG) G2 y PGG2 en PGH2.1 La COX-2 se expresa de manera constitutiva y es altamente inducible por estímulos inflamatorios. Se encuentra en el sistema nervioso central, los riñones, el útero y otros órganos. COX-2 también cataliza la conversión del ácido araquidónico en PGG2 y de PGG2 en PGH2. En la vía mediada por COX-2, PGH2 se convierte además en PGE2 y PGI2 (también conocida como prostaciclina). La PGE2 interviene en la mediación de la inflamación, el dolor y la fiebre. La disminución de los niveles de PGE2 conduce a reacciones inflamatorias reducidas. Sin embargo, se sabe que la indometacina inhibe ambas isoformas de la COX con mayor selectividad por la COX-1, lo que explica sus mayores efectos gástricos adversos en relación con otros AINE. Se une al sitio activo de la enzima y previene la interacción entre la enzima y su sustrato, el ácido araquidónico. La indometacina, a diferencia de otros AINE, también inhibe la fosfolipasa A2, la enzima responsable de liberar el ácido araquidónico de los fosfolípidos. Los efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios de la indometacina, así como las reacciones adversas asociadas con el fármaco, se producen como resultado de la disminución de la síntesis de prostaglandinas. Sus efectos antipiréticos pueden deberse a la acción sobre el hipotálamo, lo que produce un aumento del flujo sanguíneo periférico, vasodilatación y posterior disipación de calor.

## b. FARMACOCINÉTICA

### Absorción

La indometacina muestra un perfil farmacocinético lineal en el que las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva (AUC) son proporcionales a la dosis, mientras que la vida media (T1/2) y el aclaramiento plasmático y renal dependen de la dosis. La indometacina se absorbe rápida y fácilmente en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad es prácticamente del 100% después de la administración oral y aproximadamente el 90% de la dosis se absorbe en 4 horas.

### Volumen de distribución

El volumen de distribución varió de 0,34 a 1,57 l / kg después de la administración oral, intravenosa o rectal de dosis únicas y múltiples de indometacina en individuos sanos. La

[7] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD: Indometacin [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 11]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=M01AB01

indometacina se distribuye en el líquido sinovial y se une en gran medida a los tejidos. Se ha detectado en la placenta y la leche materna humana. Aunque se ha demostrado que la indometacina atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), su extensa unión a proteínas plasmáticas permite que solo la pequeña fracción de indometacina libre o no unida se difunda a través de la BHE.

**Unión a proteínas**

La indometacina es un ácido orgánico débil que se une en un 90-99% a las proteínas plasmáticas en el rango esperado de concentraciones plasmáticas terapéuticas. Al igual que otros AINE, la indometacina se une a la albúmina plasmática pero no a los glóbulos rojos.

**Metabolismo**

La indometacina sufre un metabolismo hepático que implica glucuronidación, O-desmetilación y N-desacilación. O-desmetil-indometacina, N-desclorobenzoil-indometacina y O-desmetil-N-desclorobenzoil-indometacina y sus glucurónidos son principalmente inactivos y no tienen metabolitos farmacológicos. También se detectan metabolitos no conjugados en el plasma. Su alta biodisponibilidad indica que es poco probable que la indometacina esté sujeta al metabolismo de primer paso.

**Ruta de eliminación**

La indometacina se elimina por excreción renal, metabolismo y excreción biliar. También está sujeto a entrar en la circulación enterohepática a través de la excreción de sus metabolitos glucurónidos en la bilis seguida por la reabsorción de indometacina después de la hidrólisis. El grado de afectación de la circulación enterohepática varía del 27 al 115%.

Aproximadamente el 60% de una dosis oral se recupera en la orina como fármaco y metabolitos (26% como indometacina y su glucurónido) y 33% en las heces (1,5% como indometacina).

**Vida media**

Se informa que la disposición de indometacina del plasma es bifásica, con una vida media de 1 hora durante la fase inicial y de 2,6 a 11,2 horas durante la segunda fase. Las variaciones interindividuales e intraindividuales son posibles debido a la naturaleza extensa y esporádica del reciclaje enterohepático y la descarga biliar del fármaco.

Se estima que la vida media de la indometacina oral es de aproximadamente 4,5 horas.

***Clearance***

En un estudio farmacocinético clínico, se informó que el aclaramiento plasmático de indometacina oscilaba entre 1 y 2,5 ml / kg / min tras la administración oral.

## c. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN [8]

**Adultos:** La dosis diaria recomendada es de 50 mg a 200 mg de indometacina al día, administrada en 2-4 tomas, y debe ajustarse a la respuesta y tolerabilidad individuales del paciente al fármaco. No debe superarse una dosificación de 200 mg al día.

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

[8] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Artrinovo 25 mg cápsulas duras [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/42582/FT_42582.html

En procesos reumáticos crónicos debe comenzarse con dosis bajas de 25 mg de indometacina cada 8-12 horas, y aumentar progresivamente en 25-50 mg de indometacina al día, en intervalos semanales hasta controlar los síntomas o alcanzar la dosis máxima de 200 mg de indometacina al día.
En gota aguda la dosis recomendada es de 50 mg de indometacina cada 8 horas, hasta que desaparezcan los síntomas. Si fuera necesario se administrará una dosis máxima de 200 mg de indometacina al día. Reducir y suspender el tratamiento tan pronto como sea posible.

**Poblaciones de edad avanzada**
Debe considerarse una reducción de la dosis en pacientes de edad avanzada. La indometacina se elimina principalmente a nivel renal, y el aclaramiento renal generalmente disminuye con la edad.

**Pacientes con insuficiencia renal**
En pacientes con insuficiencia renal avanzada no se recomienda su utilización, y en caso de insuficiencia renal aguda se recomienda su suspensión hasta la recuperación de la función renal.

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

- **UPTODATE** [9]

Revisión de literatura actual hasta: Diciembre 2020
Última actualización: 4 de Diciembre 2020

**Tratamiento de Brotes de Gota**
**Tratamiento inicial**
***Elección del agente***
Se propone adoptar el siguiente enfoque para los pacientes con un brote de gota, que depende del conocimiento de los factores médicos contextuales y de otro tipo que influyen en la seguridad y eficacia relativas de cada agente en pacientes individuales.

**Terapias orales:** en pacientes con gota establecida que experimentan un brote de gota típico de brotes anteriores y que pueden tomar medicamentos orales, sugerimos glucocorticoides o AINE por vía oral; la colchicina es otra opción para algunos pacientes.

**Terapia de AINE**
***Administración de AINE*:** utilizamos un potente AINE oral, como naproxeno (500 mg dos veces al día) o indometacina (50 mg tres veces al día), como alternativa a los glucocorticoides para el tratamiento de un brote de gota, particularmente en pacientes más jóvenes (menos de 60 años) sin comorbilidades renales o cardiovasculares ni enfermedad gastrointestinal activa. Los AINE no selectivos de todos los tipos son económicos, fácilmente disponibles para los pacientes al inicio de un brote (algunos sin receta médica) y, en nuestra experiencia, probablemente tan eficaces y seguros como otros agentes para esta indicación y con tratamiento por una duración limitada. Otros AINE administrados por vía oral (y dosis iniciales) que pueden usarse, por ejemplo,

[9] Gaffo, AL. Treatment of gout flares. UpToDate. [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 4]. Available from: https://www.uptodate.com

incluyen ibuprofeno (800 mg tres veces al día), diclofenaco (50 mg dos veces al día), meloxicam (15 mg al día) y celecoxib (200 mg dos veces al día). Los pacientes no deben ser tratados al mismo tiempo con más de un AINE y deben ser interrogados sobre sus medicamentos (incluidas las terapias de venta libre) para evitar dicho uso no intencionado.
Los AINE son más eficaces cuando el tratamiento se inicia dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas. La dosis puede reducirse después de que se haya producido una disminución significativa de los síntomas, pero la frecuencia de administración debe mantenerse durante varios días más para obtener un efecto antiinflamatorio óptimo. Celecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa (COX) -2, es una alternativa a los AINE no selectivos; en un ensayo aleatorizado sobre brotes de gota, una dosis única de 800 mg de celecoxib seguida de 400 mg dos veces al día fue comparable en eficacia a 50 mg de indometacina tres veces al día. En la práctica, usaríamos una dosis más baja, 200 mg dos veces al día, que es la dosis máxima sugerida para la artritis reumatoide.

El AINE se puede suspender dos o tres días después de que los signos clínicos se hayan resuelto por completo. Por lo general, la duración total de la terapia con AINE para un brote de gota es de cinco a siete días. Es probable que sea más breve en pacientes tratados dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas y puede ser más prolongado en pacientes en los que el tratamiento no se inicia hasta varios días después.

***Eficacia de los AINE:*** la resolución completa o casi completa del dolor y la discapacidad de un brote de gota suele ocurrir en varios días a una semana. Hay relativamente pocos ensayos aleatorizados de alta calidad de AINE para los brotes de gota, y no hay ensayos aleatorizados que comparen los AINE con la colchicina. Varios ensayos aleatorizados que comparan glucocorticoides orales (o en un caso, glucocorticoides intramusculares) con la terapia con AINE para el brote de gota indican un beneficio similar, aunque los glucocorticoides pueden tener menos efectos adversos, particularmente en comparación con la indometacina. Varios ensayos han comparado diferentes AINE entre sí, sin diferencias aparentes en la eficacia.

- **DYNAMED[10]**
  Última actualización: 27 de enero 2020

**Tratamiento del brote agudo de gota**

- La presentación inicial más común es un ataque agudo autolimitado, que ocurre con mayor frecuencia (pero no siempre) en el pie.
- Los brotes de gota aguda se caracterizan por inflamación articular y sinovitis con dolor, eritema, calor, hinchazón y dificultad para mover la articulación afectada.

***Manejo***

- Aunque los ataques agudos suelen ser autolimitados con resolución espontánea en 1 a 2 semanas, el tratamiento acelera la resolución de los síntomas y se recomienda lo antes posible después del inicio de un ataque (recomendación fuerte).
- Para ataques con dolor leve a moderado, especialmente si los ataques solo afectan 1-2 articulaciones, use cualquiera de los siguientes (recomendación fuerte):

[10] Roberts JR. Gout Management - Treatment of Acute Attack [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 6]. Available from: https://www.dynamed.com/management/gout-management-treatment-of-acute-attack

- colchicina en dosis baja (1-1,2 mg por vía oral seguida de 0,5-0,6 mg 1 hora después) dentro de las 12-36 horas posteriores al inicio del brote (recomendación fuerte).
  - Los pacientes con dolor leve a moderado que reciben colchicina en dosis bajas pueden requerir terapia complementaria como medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) si los síntomas persisten.
- medicamentos antiinflamatorios no esteroides orales (AINE) (recomendación fuerte)
- corticoesteroides.
  - Use la dosis completa aprobada por la FDA o la Agencia Europea de Medicamentos y continúe el tratamiento hasta que el ataque se haya resuelto por completo.

- Para los ataques con dolor severo, especialmente si la gota poliarticular aguda o involucra múltiples articulaciones grandes, considere la terapia combinada (recomendación débil), como:
  - colchicina más un AINE.
  - dosis completa de corticosteroides orales más colchicina en dosis baja
  - esteroides intraarticulares con cualquier otro tratamiento
- Considere los bloqueadores de interleucina-1 como anakinra para el tratamiento de brotes en pacientes con brotes agudos que son refractarios al tratamiento o si existen contraindicaciones para otro tratamiento (recomendación débil).
- Considere la posibilidad de tratamientos no farmacológicos además de la medicación, como reposo, compresas de hielo y elevación de las articulaciones afectadas (recomendación débil).
- Mantener la terapia de reducción de uratos establecida durante el ataque agudo.

**Medicamentos antiinflamatorios**

***Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE)***

- AINEs recomendados como opción terapéutica de primera línea.
  - para el tratamiento de pacientes con gota aguda (EULAR Grado A, Categoría 1b; ACR Evidencia A; ACP Recomendación fuerte. Evidencia de alta calidad)
  - para la profilaxis contra los ataques de gota en pacientes que reciben terapia para reducir los uratos (evidencia C del ACR)
- Los AINE aprobados por la FDA para el tratamiento de la gota aguda incluyen:
  - naproxeno (evidencia American College of Reumatology - ACR A)
  - indometacina (evidencia American College of Reumatology - ACR A)
  - sulindac (evidencia American College of Reumatology - ACR B)
- No se recomienda ningún AINE específico, y todos los AINE se consideran eficaces en la dosis antiinflamatoria
- continuar el tratamiento con un AINE a la dosis completa hasta la resolución completa del ataque de gota (evidencia C del ACR)
- use la dosis completa aprobada por la FDA o la Agencia Europea de Medicamentos (ACR Evidence AC)
- añadir inhibidores de la bomba de protones si procede
- contraindicaciones y toxicidad
  - las contraindicaciones incluyen:
    - asma o urticaria inducida por aspirina o AINE
    - tríada de aspirina de pólipos nasales, asma e intolerancia a la aspirina
    - hipersensibilidad
    - tercer trimestre de embarazo

- uso perioperatorio alrededor de la cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria
- o utilizar con precaución en pacientes con
  - enfermedad cardiovascular
  - insuficiencia renal
  - deterioro hepático
  - antecedentes de hemorragia gastrointestinal
- o Los AINE llevan una advertencia de recuadro negro para:
  - mayor riesgo de efectos adversos gastrointestinales (GI) graves que incluyen sangrado, ulceración y perforación del estómago o los intestinos; los pacientes de edad avanzada tienen mayor riesgo de sufrir eventos gastrointestinales graves.
  - aumento del riesgo de eventos cardiovasculares graves como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular; el uso está contraindicado en el contexto de una cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria

- **BESTPRACTICE BMJ** [11]

Última actualización: agosto 2020

***Algoritmo de Tratamiento***

**Agudo**
***Gota aguda***

**1ra línea: drogas anti-inflamatorias no esteroideas**
Opciones primarias

- Naproxeno: 500 mg oral dos veces al día por 10-14 días
- Ibuprofeno: 400-800 mg oral tres a cuatro veces al día por 10-14 días
- Diclofenaco de potasio: 50 mg oral (liberación inmediata) tres veces al día por 10-14 días
- Meloxicam: 7.5 a 15 mg oral una vez al día por 10-14 días
- Indometacina: 25-50 mg oral tres veces al día por 10-14 días
- Celecoxib: 100-200 mg oral dos veces al día por 10-14 días

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) detienen la cascada inflamatoria si se inician temprano. También se utiliza para suprimir los ataques de gota cuando se inicia la terapia de mantenimiento con fármacos reductores de urato.

Es común usar indometacina, aunque no hay evidencia que sugiera que sea más eficaz que otros AINEs. En ensayos controlados aleatorios, indometacina demostró una eficacia comparable a etoricoxib para el tratamiento de la gota aguda, pero se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos.

En pacientes con alto riesgo de complicaciones gastrointestinales (GI), se debe recetar conjuntamente un inhibidor de la bomba de protones o misoprostol. Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) pueden ser más seguros que los AINEs tradicionales en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva o comorbilidades.

[11] Badlissi F. Gout - Treatment algorithm [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 6]. Available from: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/13/treatment-algorithm

## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### INTERNACIONAL

- **Treat-to-target (T2T) recommendations for gout - 2020[12]**
  Para mejorar el manejo de la gota en la práctica clínica, se convocó a un grupo central para discutir y desarrollar recomendaciones de consenso destinadas a definir un objetivo de tratamiento e iniciar un programa de T2T para la gota.

  No contempla recomendaciones específicas sobre el uso de indometacina 25 mg cápsula en pacientes adultos con artritis gotosa aguda.

### EUROPA

- **2016 recommendations for management of acute flares in patients with gout - European League Against Rheumatism (EULAR), 2016[13]**
  Un grupo de trabajo fue convocado para actualizar las recomendaciones EULAR de 2006 para el manejo de la gota, con el objetivo de abordar todos los principios generales y recomendaciones individuales mediante una revisión sistemática de la literatura y opinión experta y del paciente.

  ***Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con gota***
  *Recomendación 2*
  Las opciones de primera línea recomendadas para el brote agudo son la colchicina (dentro de las 12 horas posteriores al inicio del brote) a una dosis de carga de 1 mg seguida 1 hora después de 0,5 mg el día 1 y/o un AINE (más un inhibidor de la bomba de protones si corresponde), corticosteroides orales (30-35 mg/día de prednisolona equivalente para 3-5 días) o aspiración articular e inyección de corticosteroides. Se deben evitar la colchicina y los AINE en pacientes con insuficiencia renal grave. No se debe administrar colchicina a pacientes que reciben glucoproteína P-strong y/o inhibidores CYP3A4 como ciclosporina o claritromicina.

  En este apartado se menciona el ensayo de Man CY et al. (2007) que encontró que la prednisolona oral (30 mg/día durante 5 días) tenía una eficacia analgésica equivalente a la de la indometacina.

### REINO UNIDO

- **Recommendations for management of acute gout. British Society of Rheumatology, 2017[14]**

---

[12] Kiltz U, Smolen J, Bardin T, Cohen Solal A, Dalbeth N, Doherty M, et al. Treat-To-Target (T2T) recommendations for gout. Ann Rheum Dis [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Jan 7];76(4):632–8. Available from: https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-209467

[13] Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout [Internet]. Vol. 76, Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group; 2017 [cited 2021 Jan 7]. p. 29–42. Available from: https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-209707

[14] Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. [cited 2021 Jan 7]; Available from: www.nice.org.uk/accreditation.

Esta guía tiene como objetivo ofrecer recomendaciones de expertos revisadas y actualizadas, concisas, centradas en el paciente y basadas en la evidencia para el tratamiento de la gota en el Reino Unido.
La elección del fármaco de primera línea dependerá de la preferencia del paciente, la función renal y las comorbilidades. A los pacientes que toman AINE o inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COXIB) se les debe recetar conjuntamente un agente gastroprotector. Nivel de evidencia: Ia; Fuerza de Recomendación: 95% (rango 80-100%).

No contempla recomendaciones específicas sobre el uso de indometacina 25 mg cápsula en pacientes adultos con artritis gotosa aguda.

**ESPAÑA**

- **Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Gota – Sociedad Española de Reumatología, 2015[15]**

***Prevención de la Crisis Aguda***
Una alternativa a la colchicina son dosis bajas de AINE (por ejemplo, 25 mg/día de indometacina ó 250 – 500 mg/día de naproxeno), aunque no existe evaluación crítica sobre esta alternativa terapéutica, ni una indicación autorizada en este sentido por la AEMPS.

*Recomendación: El empleo de AINE o corticosteroides para la prevención de los episodios agudos de inflamación en pacientes asintomáticos puede considerarse en condiciones diferentes a las aprobadas por la AEMPS (Nivel de Evidencia 5; Grado de Recomendación D; Grado de Acuerdo Medio 73%).*

**AINE**
*Recomendación: En el ataque agudo de gota los AINE son eficaces. Se recomienda utilizar dosis máximas inicialmente en ausencia de contraindicaciones y suspender el tratamiento en cuanto se resuelva el ataque, pudiendo valorarse la reducción de las dosis tras los 2-3 primeros días de tratamiento si se ha producido una mejoría clínicamente significativa (NE 5; GR D; GA 83%).*

*Eficacia*
En la gota aguda se han empleado diferentes tipos de AINE, constituyendo un tratamiento de primera elección en ausencia de contraindicaciones, aunque la evidencia disponible carece de la solidez que sería deseable en un problema tan frecuente.
En una revisión sistemática sobre la eficacia de las intervenciones para el tratamiento de la gota aguda o para la prevención de las recurrencias, se identificaron 30 ensayos clínicos aleatorizados de los que se descartaron 17 (1 por no aportar datos sobre la evolución del dolor, 3 por aleatorización inadecuada y 13 por incluir fármacos no disponibles -fenilbutazona, rofecoxib, proquazona, carpofeno, entre otros). Entre los restantes, además del de tenoxicam controlado con placebo, se incluyeron 9 estudios de comparación, en general de baja calidad, excepto 2 de etoricoxib vs indometacina y 1 de ketorolaco vs indometacina. Los resultados de eficacia entre los fármacos comparados fueron similares en todos los estudios, salvo uno en el que se detectaron diferencias en un solo momento del seguimiento, por lo que probablemente estos

[15] Pérez Ruiz F. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Gota [Internet]. [cited 2021 Jan 7]. Available from: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GPCGota13.pdf

cambios son poco relevantes desde el punto de vista clínico. En opinión de los autores la única conclusión sólida que podía extraerse de los datos es que la capacidad analgésica de etoricoxib (120 mg diarios) e indometacina (150 mg diarios) son equivalentes. El determinante más importante del éxito terapéutico no es el AINE a elegir, sino la precocidad en el inicio del tratamiento, que se asocia con una resolución más rápida de los síntomas.

**Coxib**
Se ha estudiado la utilización de rofecoxib, lumiracoxib y etoricoxib en los episodios agudos de gota. No se comentarán los dos primeros debido a su falta de disponibilidad (suspensión de comercialización). En los ensayos clínicos de etoricoxib, a dosis de 120 mg diarios, con indometacina 50 mg 3 veces al día como comparador activo, se demostró que etoricoxib es comparable en eficacia a la indometacina y presenta una menor incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (16,5% etoricoxib versus 37,2% indometacina, p=0,002).

**Sistémicos**
Se han realizado diferentes estudios de comparación de corticoides y AINE o ACTH. En uno de ellos se evaluó el acetónido de triamcinolona intramuscular (IM) frente a indometacina oral en 27 varones con gota confirmada mediante identificación de cristales y un número medio de articulaciones afectadas >2. Catorce pacientes con contraindicaciones para indometacina recibieron una inyección de acetónido de triamcinolona (60 mg), con posibilidad de una segunda inyección ante una mejoría inferior al 50% en la primera visita de seguimiento (3 casos), y 13 fueron tratados con indometacina oral, 50 mg tres veces al día, pudiendo reducir la dosis tras una mejoría de al menos dos días de duración. Se produjeron 7 pérdidas de seguimiento. Ante la ausencia de diferencias entre ambos compuestos, los autores concluyeron que la seguridad y eficacia de la triamcinolona es similar a la de indometacina, especialmente en pacientes con contraindicación para el uso de AINE.

## ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

- **Joint Clinical Consensus Statement of the American College of Foot and Ankle Surgeons® and the American Association of Nurse Practitioners®: Etiology, Diagnosis, and Treatment Consensus for Gouty Arthritis of the Foot and Ankle - 2018** [16]
  Declaración de consenso: El panel llegó a un consenso en el sentido de que la declaración "Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides deben usarse como tratamiento de primera línea para la gota aguda" era apropiada.

  El efecto beneficioso de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, en el tratamiento de la gota aguda, ha sido bien documentado en la literatura. Ante una inflamación significativa de las articulaciones se produce una reducción del dolor dentro de las 24 horas posteriores al uso de AINE en comparación con el placebo. Los estudios han demostrado, sin embargo, que no existe un beneficio significativo en el uso de AINE sobre otros

[16] Mirmiran R, Bush T, Cerra MM, Grambart S, Kauschinger E, Younger M, et al. Joint Clinical Consensus Statement of the American College of Foot and Ankle Surgeons® and the American Association of Nurse Practitioners®: Etiology, Diagnosis, and Treatment Consensus for Gouty Arthritis of the Foot and Ankle [Internet]. Vol. 57, Journal of Foot and Ankle Surgery. Academic Press Inc.; 2018 [cited 2021 Jan 8]. p. 1207–17. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1067251618303569

medicamentos en el tratamiento de la gota aguda. El uso de esteroides orales fue similar en la reducción del dolor y el aumento de la función en comparación con los AINE. Una desventaja del uso de AINE es el mayor riesgo de síntomas gastrointestinales, náuseas y vómitos en comparación con la terapia con corticosteroides. Las revisiones sistemáticas han concluido que los corticosteroides fueron tan efectivos como los AINE pero más seguros. Entre todos los AINE, ningún medicamento específico tuvo ventaja sobre otros. Por ejemplo, no hubo diferencia en el resultado de los pacientes tratados con ketorolaco versus indometacina. Como se indica en las Directrices ACR-EULAR, nuestro panel está de acuerdo en que los AINE pueden considerarse como terapia de primera línea para el tratamiento de la gota aguda.

- **2016 recommendations for management of acute gout - American College of Physicians, 2016[17]**
  *Recomendación 1*
  *El American College of Physicians (ACP) recomienda que los médicos elijan corticosteroides, antiinflamatorios no esteroides (AINE) o colchicina para tratar a los pacientes con gota aguda. (Grado: recomendación sólida, evidencia de alta calidad).*

  La evidencia de calidad moderada no mostró diferencias entre los diferentes tipos de AINE, incluida la indometacina. Los efectos adversos asociados con los AINE incluyen dispepsia y posibles perforaciones, úlceras y hemorragias gastrointestinales. Los pacientes en los que los AINE pueden estar contraindicados incluyen aquellos con enfermedad renal, insuficiencia cardíaca o cirrosis. Aunque la indometacina se considera comúnmente como el AINE de primera línea para el tratamiento de la gota aguda, no hay evidencia de que sea más eficaz que otros AINE, como el naproxeno y el ibuprofeno.

- **2020 American College of Reumatology Guideline for the Management of Gout - American College of Rheumatology, 2020[18]**
  El objetivo de esta guía fue brindar orientación para el manejo de la gota, incluidas las indicaciones y el uso óptimo de la terapia de reducción de uratos (ULT, por sus siglas en inglés), tratamiento de los brotes de gota y estilo de vida y otras recomendaciones de medicamentos.

  Respecto a la administración concomitante de terapia profiláctica antiinflamatoria (por ejemplo, colchicina, AINES, prednisona/prednisolona) sobre no administrar terapia antiinflamatoria está fuertemente recomendado. Ello sobre la base de 8 ECA y 2 estudios observacionales. Existe una certeza moderada de la evidencia que respalda las recomendaciones sólidas de utilizar la terapia de profilaxis antiinflamatoria al iniciar el ULT. Se recomienda la continuidad de la profilaxis durante al menos 3-6 meses después del inicio de la ULT debido a que duraciones más cortas se han asociado con rebrotes al cesar la profilaxis. Después del cese, se recomendó la monitorización de la actividad de los brotes y la continuidad del tratamiento antiinflamatorio según sea necesario si el paciente continúa experimentando brotes.

---

[17] Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, Denberg TD, Barry MJ, Boyd C, et al. Management of acute and recurrent gout: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2021 Jan 7];166(1):58–68. Available from: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M16-0570

[18] FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2020 Jun 11 [cited 2021 Feb 7];72(6):879–95. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41247

No contempla recomendaciones específicas sobre el uso de indometacina 25 mg cápsula en pacientes adultos con artritis gotosa aguda.

## c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

### CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH (CADTH)

- **Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Pain: A Review of Safety - 2013**[19]
  Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) desempeñan un papel importante en el manejo del dolor en diversas afecciones clínicas como dolores de cabeza, trastornos menstruales, dolor posoperatorio, dolor espinal y de tejidos blandos, artritis reumatoide (AR), osteoartritis (OA) y espondilitis anquilosante (EA) al bloquear las enzimas ciclooxigenasa (COX) necesarias para producir prostaglandina.

  El propósito de este informe es revisar la evidencia de seguridad comparativa respecto al uso de todos los AINE. La búsqueda también se limitó a documentos en inglés publicados entre el 1 de enero de 2008 y el 19 de julio de 2013.

  En términos de riesgo CV general, incluido el infarto de miocardio agudo, la muerte relacionada con la cardiopatía coronaria, la combinación de infarto de miocardio y muerte coronaria o sólo accidente cerebrovascular, McGettigan et al. informaron que:
  - diclofenaco tenía un riesgo estadísticamente significativamente mayor que el ibuprofeno y el naproxeno
  - etodolaco no fue significativamente diferente del diclofenaco, naproxeno o ibuprofeno en cuanto al riesgo CV
  - naproxeno tuvo un riesgo significativamente menor de eventos CV que diclofenaco, ibuprofeno e indometacina

Eventos adversos CV comparativos basados en estudios observacionales

| Intervención | Intervención vs. Comparadores (ratio de RR [IC 99%]) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Diclofenaco | Ibuprofeno | Naproxeno | Celecoxib |
| Etodolaco | 0.95 (0.78, 1.16) | 1.04 (0.88, 1.24) | 1.10 (0.96, 1.26) | NR |
| Diclofenaco | -- | 1.13 (1.03, 1.24) | 1.22 (1.11, 1.35) | 1.15 (1.02, 1.30) |
| Naproxeno | -- | 0.92 (0.87, 0.99) | -- | 0.96 (0.81, 1.13) |
| Meloxicam | NR | NR | 1.11 (1.0, 1.23) | NR |
| **Indometacina** | NR | NR | **1.23 (1.10, 1.39)** | NR |

IC = intervalo de confianza; NR = no reportado; RR = riesgo relativo; Los valores son la proporción combinada de RR e IC del 99%.
* Los eventos adversos CV incluyeron el riesgo combinado de infarto agudo de miocardio, muerte relacionada con enfermedad coronaria o una combinación de infarto de miocardio y muerte por enfermedad coronaria, etc.)

[19] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Pain: A Review of Safety. Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Dec 30]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/aug-2013/RC0471 NSAID safety final.pdf

Fuente de datos: McGettigan et al.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

### a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

- **Khanna PP et al (2014)** [20]
  Esta revisión sistemática se centró específicamente en los agentes farmacológicos y no farmacológicos utilizados para el tratamiento de la artritis gotosa aguda.

  ***AINEs: Indometacina, naproxeno, inhibidores COX-2***
  Veintitrés estudios (77%) (19 ECA doble ciego, 2 ECA simple ciego y 2 cegamiento no informado) evaluaron el uso de AINE para el tratamiento de la gota aguda, todos los cuales fueron estudios con comparadores activos.

  Hubo 15 estudios que evaluaron la eficacia de la indometacina en comparación con otros agentes activos. De los estudios de indometacina, 4 estudios se compararon con otros tratamientos con AINE activos, 4 estudios con inhibidores selectivos de COX-2, 3 con corticosteroides, 1 de cada uno con ACTH, IL- inhibidor y 2 a las hierbas chinas (Danggui-Nian-Tong-Tang y la píldora Simiao). No hubo ensayos controlados con placebo y los 14 estudios mostraron una mejoría en el dolor en los sujetos tratados con indometacina en comparación con el valor inicial.

  Cinco estudios evaluaron la eficacia de los inhibidores selectivos de COX-2 para el tratamiento de la artritis gotosa aguda. De estos, 4 utilizaron indometacina como comparador y todos mostraron una eficacia similar a la indometacina, excepto que el celecoxib en dosis bajas fue estadísticamente menos eficaz que la indometacina.

  Las recomendaciones basadas en los hallazgos de la revisión sistemática sugieren:
  - Eficacia equivalente de los AINE y los corticosteroides; no hay estudios comparativos con la colchicina
  - Los AINEs tienen la mayoría de ECAs que muestran su eficacia; los ECAs apoyan el uso de los Coxibs; falta de ensayos controlados con placebo para los AINEs y los Coxibs

  La principal limitación de la revisión sistemática es la heterogeneidad de la calidad de los estudios, así como de los resultados, por lo que no puede llegarse a conclusiones cuantitativas. Además, no se reporta el análisis de sesgos de los estudios considerados en la revisión sistemática.

- **van Durme C et al (2014)** [21]
  El objetivo de este estudio fue evaluar el beneficio y la seguridad de los AINE (incluidos los COXIB) para la gota aguda. La revisión sistemática incluyó 23 ensayos aleatorios que evaluaron el uso de AINEs en 2200 adultos con gota aguda.

[20] Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, FitzGerald JD, Bae S, Prakash S, et al. Treatment of acute gout: A systematic review [Internet]. Vol. 44, Seminars in Arthritis and Rheumatism. W.B. Saunders; 2014 [cited 2021 Jan 7]. p. 31–8. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017214000183

[21] van Durme CMPG, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé RBM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout [Internet]. Vol. 2014, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2014 [cited 2021 Jan 7]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010120.pub2

Hubo pruebas de calidad moderada basadas en cuatro ensayos (974 participantes) indicaron que los AINE y los COXIB produjeron beneficios similares en cuanto al dolor, la inflamación y la mejoría global, pero los COXIB se asociaron con menos eventos adversos. La reducción del dolor fue de 1,9 puntos en una escala de 0 a 10 puntos con los COXIB (0 era sin dolor), mientras que la reducción del dolor con los AINE fue de 0,03 puntos menos o mejor (diferencia media (DM) -0,03; IC95%: -0,19 a 0,13). La inflamación articular en el grupo de COXIB fue de 1,64 puntos en una escala de 0 a 3 puntos (0 es ninguna inflamación) y 0,13 puntos mayor con los AINE (DM 0,13; IC95%: -0,08 a 0,34). La calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante el formulario corto de 36 ítems no mostró evidencia de una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (DM 0,49; IC95%: -1,61 a 2,60). Hubo un número significativamente menor de retiros debido a eventos adversos en los participantes tratados con COXIBs (3%) en comparación con los AINEs (8%) (RR 2,39; IC95%: 1,34 a 4,28). Hubo un número significativamente menor de eventos adversos totales en los participantes tratados con COXIBs (38%) en comparación con los AINEs (60%) (RR 1,56; IC95%: 1,30 a 1,86).

Hubo pruebas de calidad moderada basadas en dos ensayos (210 participantes) de que los glucocorticoides orales no mejoraron la reducción del dolor, la función o los eventos adversos en comparación con los AINE. La reducción del dolor fue de 9,5 en una escala de 0 a 100 puntos con los glucocorticoides, la reducción del dolor con los AINE fue 1,74 mayor o peor (DM 1,74; IC95%: -1,44 a 4,92). Los ensayos no evaluaron la inflamación. La función medida como discapacidad para caminar fue de 17,4 puntos en una escala de 0 a 100 puntos con los glucocorticoides, la función con los AINE fue 0,1 menor o mejor (DM -0,10; IC95%: -4,72 a 4,52). Los ensayos no midieron la calidad de vida relacionada con la salud. No hubo retiros debido a eventos adversos. No hubo pruebas de una diferencia en el número total de eventos adversos con los glucocorticoides (31%) versus los AINE (49%) (RR 1,58; IC95%: 0,76 a 3,28).

Las pruebas que apoyan el uso de los AINE en el tratamiento de la gota aguda son limitadas. Se redujeron las pruebas debido a los posibles sesgos de selección e información, y a la imprecisión. Aunque estos datos fueron insuficientes para establecer conclusiones firmes, no entraron en conflicto con las recomendaciones de las guías clínicas basadas en las pruebas de los estudios observacionales, otras artritis inflamatorias y el consenso de los expertos, que apoyan el uso de los AINE en la gota aguda.

Las pruebas de calidad moderada sugirieron que los inhibidores selectivos de la COX-2 y los AINEs no selectivos son probablemente igualmente beneficiosos, aunque es probable que los inhibidores de la COX-2 se asocien con un número significativamente menor de eventos adversos totales y gastrointestinales. Se rebajaron las pruebas debido a un riesgo poco claro de sesgos de selección y de información.

Las pruebas de calidad moderada indicaron que los glucocorticoides sistémicos y los AINE también fueron igualmente beneficiosos en cuanto al alivio del dolor. No hubo retiros debidos a eventos adversos y los eventos adversos totales fueron similares entre los grupos. Se redujo la calidad de las pruebas debido al riesgo incierto de sesgo de selección e información. Hubo pruebas de baja calidad de que no hubo diferencias en la función. Se redujo la calidad debido al riesgo incierto de sesgo de selección e imprecisión.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

Con fines de orden, se han dispuesto los resultados completos de los meta-análisis/ revisiones sistemáticas y ensayos clínicos en el apartado anterior cuando los estudios abordaban tanto aspecto de eficacia/efectividad y seguridad.

### a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

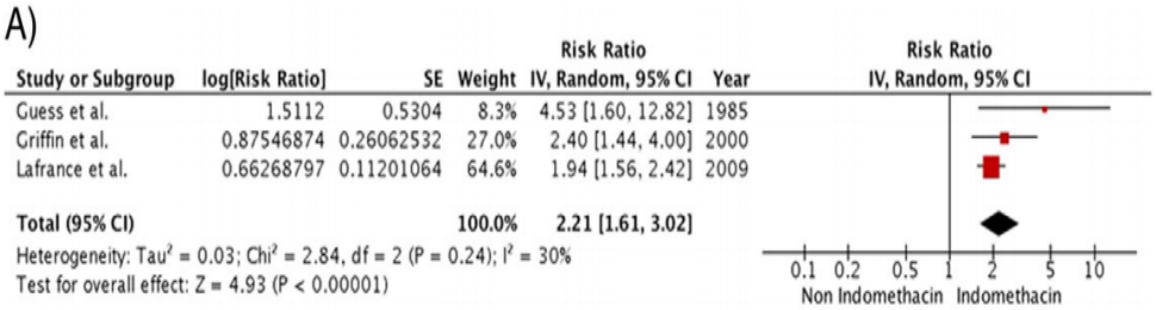
No se encontraron meta-análisis ni revisiones sistemáticas donde se evalúen directamente aspectos relacionados a la seguridad de la indometacina 25 mg cápsula en el alivio sintomático del dolor agudo en pacientes adultos con artritis gotosa. Sin embargo, se presenta evidencia indirecta en relación a la seguridad del uso de indometacina en la población adulta.

**Ungprasert P et al. (2015)[22]**

Realizaron esta revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales que compararon el riesgo de lesión renal aguda en usuarios versus no usuarios de AINE para proporcionar cocientes de riesgo agrupados para lesión renal aguda.

En el análisis de subgrupos observaron que la indometacina tiene 2 veces el riesgo de ocasionar lesión renal aguda en comparación al grupo control (03 estudios; RR 2.21, IC95% 1.61-3.02; $I^2$=30%).

Diagrama forest plot de los cocientes de riesgo combinados de lesión renal aguda para indometacina




Adicionalmente, al comparar el riesgo asociado con los diferentes AINEs, indometacina y piroxicam tienen mayor riesgo de ocasionar lesión renal aguda, seguido de naproxeno, ibuprofeno y sulindac; por otro lado, diclofenaco, meloxicam, celecoxib y rofecoxib presentaron una relación estadísticamente no concluyente en relación a ocasionar lesión renal aguda.

**Ungprasert P. et al (2015)[23]**

[22] Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Intern Med [Internet]. 2015 May 1 [cited 2020 Nov 30];26(4):285–91. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620515000813

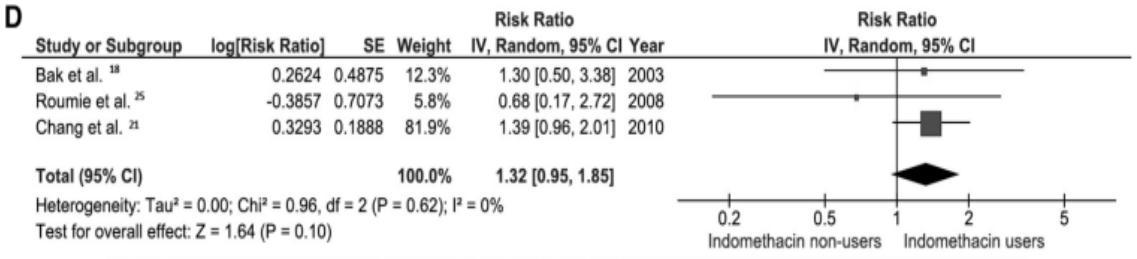
[23] Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hemorrhagic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Stroke [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2020 Dec 2];47(2):356–64. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.115.011678

Este estudio tuvo como objetivo revisar exhaustivamente todos los estudios epidemiológicos disponibles para caracterizar la relación entre el accidente cerebrovascular hemorrágico y el uso de AINE sin ácido acetilsalicílico.

Cuando se evaluaron los AINE como un solo grupo, encontraron un riesgo pequeño pero insignificante de accidente cerebrovascular hemorrágico entre los usuarios con un RR combinado de 1,09 (IC95% 0,98-1,22). El $I^2$ del análisis general fue del 28%, lo que indicó una baja heterogeneidad estadística.

Además, se realizó un meta-análisis de AINEs individuales para aquellos con datos disponibles de al menos 3 estudios, que incluyeron diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, naproxeno, piroxicam, celecoxib y rofecoxib. Se observó un pequeño aumento del riesgo entre los usuarios actuales de ibuprofeno, meloxicam, indometacina (RR 1,32; IC95% 0,95-1,85), naproxeno y diclofenaco, aunque solo se observó significación estadística para diclofenaco (RR 1,27; IC95% 1,02-1,59) y meloxicam (RR 1,27; IC95% 1,08-1,50).

Diagrama forest plot de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) individuales




**Castellsague J et al. (2012)** [24]

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática y un meta-análisis de estudios observacionales para proporcionar un resumen de los riesgos relativos (RR) de las complicaciones del tracto gastrointestinal superior (UGIC) asociadas con el uso de AINE individuales, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

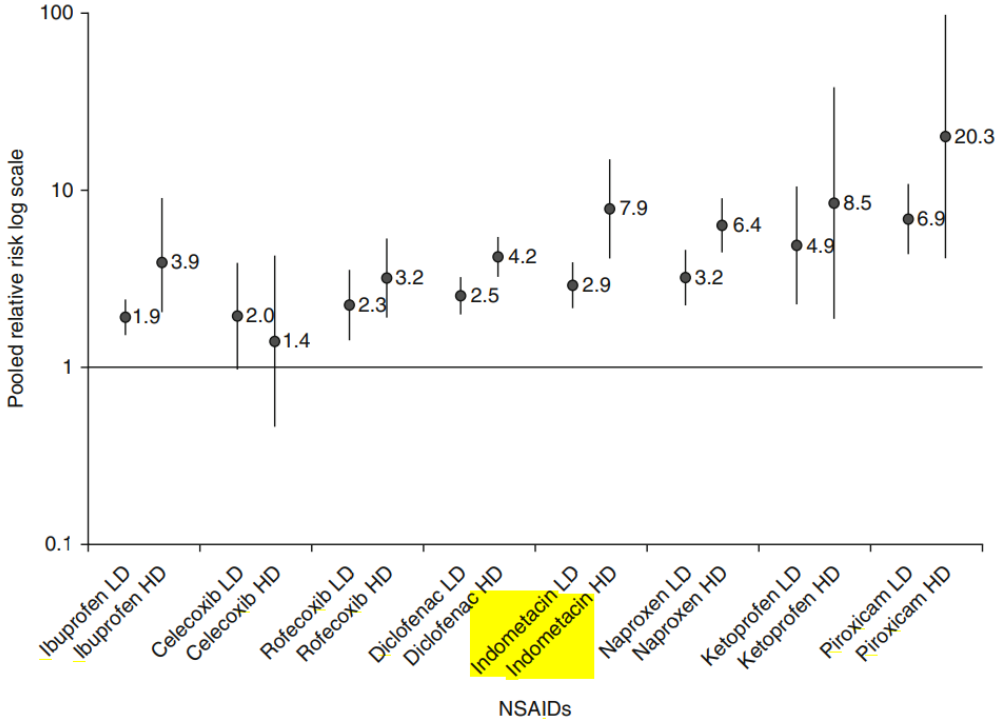
Un total de 12 estudios proporcionaron resultados específicamente para la hemorragia digestiva alta para ocho AINE diferentes; diez de estos estudios fueron estudios de campo de casos y controles. Los RR combinados fueron 1,09 (IC95% 0,77-1,53) para celecoxib; 1,43 (IC95% 0,65-3,15) para aceclofenaco; 1,88 (IC95% 1,00-3,51) para ibuprofeno; 2,25 (IC95% 1,56-3,25) para rofecoxib; 4,20 (IC95% 3,03-5,83) para diclofenaco; 5,64 (IC95% 3,60-8,83) para indometacina; 5,72 (IC95% 3,83-8,53) para naproxeno; y 13,36 (IC95% 9,62-18,54) para piroxicam.

Los resultados de este meta-análisis confirmaron la variabilidad de los RR entre los AINE individuales. Los RR más bajos con dosis bajas a media de AINE se observaron para el uso de aceclofenaco, celecoxib e ibuprofeno, y los más altos para el uso de piroxicam, ketorolaco y azapropazona. Se observaron RR intermedios, entre aproximadamente 2 y 4,

[24] Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. Drug Saf. 2012 Dec;35(12):1127–46.

para el resto de los AINE para los que se dispuso de al menos tres estimados: rofecoxib, sulindac, diclofenac, meloxicam, nimesulida, ketoprofeno, tenoxicam, naproxeno, indometacina y diflunisal.

Riesgos relativos combinados e IC al 95% de las complicaciones gastrointestinales superiores asociadas con la dosis diaria de AINE individuales.
HD = dosis alta; LD = dosis baja-media




## b. REPORTES DE REACCIONES ADVERSAS

**LEXICOMP**[25]

Las siguientes reacciones e incidencias adversas a los medicamentos se derivan del etiquetado del producto a menos que se especifique lo contrario.

> 10%:

- Sistema nervioso central: dolor de cabeza (12% a 16%)
- Gastrointestinal: Vómitos (≤12%)
- Hematológico y oncológico: hemorragia posoperatoria (≤11%)

1% a 10%:

- Cardiovascular: presíncope (≤3%), síncope (≤2%)

[25] UpToDate. Lexicomp. Indomethacin: Drug information [Internet]. 2020 Oct [cited 2020 Nov 18]. Available from: https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/indomethacin-drug-information?search=lexicomp indometacina&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#F25474659

- Sistema nervioso central: mareos (3% a 9%), depresión (1% a 3%), somnolencia (1% a 3%), fatiga (1% a 3%), malestar (1% a 3%), vértigo (1% a 3%)
- Dermatológico: prurito (1% a 4%), hiperhidrosis (2%), erupción cutánea (1% a 2%)
- Endocrino y metabólico: sofocos (2%)
- Gastrointestinal: Dolor epigástrico (3% a 9%), pirosis (3% a 9%), náuseas (3% a 9%), dispepsia (2% a 9%), estreñimiento (≤6%), malestar abdominal (1 % a 3%), dolor abdominal (<3%), diarrea (<3%), disminución del apetito (≥2%)
- Ótico: Acúfenos (> 1%)
- Varios: Hinchazón (3%; posprocedimiento)

Frecuencia no definida: Hepática: aumento de la alanina aminotransferasa sérica, aumento de la aspartato aminotransferasa sérica

<1%, poscomercialización y / o informes de casos: infarto agudo de miocardio, dificultad respiratoria aguda, agranulocitosis, alopecia, anafilaxia, anemia, angioedema, anorexia, ansiedad, estomatitis aftosa, anemia aplásica, asma, alteración auditiva, distensión abdominal, visión borrosa, depresión de la médula ósea, hipertrofia mamaria, sensibilidad mamaria, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, coma, confusión, depósitos corneales, sordera, despersonalización, diaforesis, diplopía, coagulación intravascular diseminada, disartria, disnea, equimosis, edema, epistaxis , eritema multiforme, eritema nudoso, exacerbación de la epilepsia, exacerbación de la enfermedad de Parkinson, dermatitis exfoliativa, fiebre, flatulencia, retención de líquidos, rubor, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, inflamación gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, glucosuria, ginecomastia, hematuria, hemolitia , insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatotoxicidad (idiosincrática) (Chalasani 2014), hiperglucemia, hiperpotasemia, hipertensión, hipotensión, ileítis, trombocitopenia inmunitaria, aumento del nitrógeno ureico en sangre, insomnio, nefritis intersticial, obstrucción intestinal, estenosis intestinal, movimientos musculares involuntarios, ictericia, leucemia, leucopenia, maculopatía, miastenia fascitis necrotizante, síndrome nefrótico, nerviosismo, púrpura no trombocitopénica, palpitaciones, pancreatitis, parestesia, úlcera péptica, neuropatía periférica, petequias, proctitis, proteinuria, alteración psíquica, psicosis, edema pulmonar, hemorragia rectal, síndrome de insuficiencia renal, insuficiencia renal, convulsión, shock, evento cardiovascular significativo, síndrome de Stevens-Johnson, taquicardia, tromboflebitis, necrólisis epidérmica tóxica, hepatitis tóxica, colitis ulcerosa, frecuencia urinaria, urticaria, hemorragia vaginal, vasculitis, aumento de peso.

## IX. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

La indometacina es un medicamento no incluido en el PNUME[26].

La indometacina es un medicamento que cuenta con registro sanitario vigente en el país[27].

[26] Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2018 [cited 2020 Jan 21]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf
[27] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 7]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

Para determinar la disponibilidad de la indometacina en el mercado nacional se realizó la búsqueda en la página web del Registro de Productos Farmacéuticos encontrándose disponible en el mercado peruano[28].

## X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

En la página web del Observatorio de Productos Farmacéuticos se encontró registro de precio de indometacina en el mercado peruano; el precio mínimo por unidad en sector privado, es de S/ 0.14 (catorce céntimos de sol) y el precio máximo es de S/ 1.02 (un sol con dos céntimos)[29].

## XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

| MEDICAMENTO | INDICACIONES APROBADAS | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Foods and Drugs Administration [29] | Agencia Europea de Medicamentos - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [30] | UK Medicines & Healthcare products Regulatory Agency [31] | Australian Government – Department of Health – Therapeutic Goods Administration[32] |

[28] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud. Registro de Productos Farmacéuticos. Indometacina: Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 7]. Available from: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/
[29] U.S. Food & Drug Administration. Indocin. Highlights of prescribing information [Internet]. 2016 May [cited 2020 Nov 18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/016059s100lbl.pdf
[30] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Artrinovo25 mg cápsulas duras [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/42582/FT_42582.html
[31] UK Electronic Medicines Compendium. Accord-UK Ltd. Indometacin Capsules BP 25mg. Summary of Product Characteristics (SmPC) [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: https://www.medicines.org.uk/emc/product/4534/smpc
[32] Health Direct. Health On The Net. Australian Government. Department of Health. Indomethacin (Agila) [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 18]. Available from: https://www.healthdirect.gov.au/medicines/brand/amt,683141000168109/indomethacin-agila

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Indometacina | Indometacina es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo indicado para:<br>• Artritis reumatoide de moderada a grave, incluidos brotes agudos de enfermedad<br>• Espondilitis anquilosante de moderada a grave<br>• Artrosis de moderada a grave<br>• Hombro doloroso agudo (bursitis y / o tendinitis)<br>• Artritis gotosa aguda | Tratamiento de los estadíos activos en enfermedades reumáticas crónicas inflamatorias tales como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y osteoartritis.<br>Tratamiento sintomático del ataque agudo de gota.<br>Tratamiento sintomático de procesos musculoesqueléticos agudos, tales como bursitis, tendinitis o sinovitis.<br>Tratamiento de inflamaciones, dolor y tumefacciones postraumáticas. | Está indicado para las siguientes condiciones:<br><br>• Etapas activas de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, enfermedad degenerativa de las articulaciones de la cadera, trastornos musculoesqueléticos agudos, gota y lumbago.<br><br>• Inflamación, dolor y edema después de procedimientos ortopédicos.<br><br>• Tratamiento del dolor y los síntomas asociados de la dismenorrea primaria.<br><br>Dado que la indometacina no es un analgésico simple, su uso debe limitarse a las condiciones anteriores. | La indometacina no figura en el Registro Australiano de Productos Terapéuticos (ARTG) |

**b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

La indometacina no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud[33,34].

La indometacina fue retirada de la Lista de Medicamentos Esenciales el año 1997[35].

Según el Reporte WHO Expert Committee, la indometacina se elimina ya que existen muchos fármacos antiinflamatorios no esteroideos con una acción similar[36].

## XII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

1. EsSalud solicitó la inclusión de Indometacina 25 mg capsula al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el alivio sintomático del dolor agudo en pacientes adultos con artritis gotosa, en la solicitud no se reporta la cantidad anual de casos.
2. La indometacina es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. El efecto farmacológico de la indometacina no se comprende completamente, se cree que está mediada por la inhibición potente y no selectiva de la enzima ciclooxigenasa (COX), que es la principal enzima responsable de catalizar el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos a través de la vía del ácido araquidónico (AA).
3. Los sumarios UptoDate (Diciembre 2020), Dynamed (Enero 2020) y BMJ Best Practice (Agosto 2020) considera a la indometacina como alternativa de tratamiento de gota aguda. BMJ indica que es común usar indometacina, aunque no hay evidencia que sugiera que sea más eficaz que otros AINE.
4. Algunas guías contemplan el uso de indometacina en el tratamiento del dolor agudo de la artritis gotosa, aunque no hay evidencia que sugiera que sea más eficaz que otros AINE. Otras guías indican el uso de AINEs pero no contemplan recomendaciones específicas sobre el uso de indometacina en pacientes adultos con artritis gotosa aguda.
5. La evaluación de tecnología sanitaria "Non-steroidal Anti-Inflamatory Drugs for Pain: A Review of safety (CADTH, 2003)" reportó que la indometacina tiene un riesgo significativamente mayor de eventos adversos cardiovasculares respecto al naproxeno.
6. De los meta-análisis/revisiones sistemáticas sobre eficacia:
   - Khana PP et al. (2014), catorce estudios mostraron una mejoría en el dolor en los sujetos tratados con indometacina en comparación con el valor inicial respecto a otros AINES.

[33] World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1
[34] World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List [Internet]. Geneva; 2019 [cited 2020 Set 28]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1
[35] World Health Organization. List of medicines deleted from previous Essentials Medicines List (EMLs) [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 7]. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/DELETIONS.pdf?ua=1
[36] World Health Organization. The use of essential drugs. Seventh report of the WHO Expert Commitee (including the revised Model List of Essential Drugs). WHO Technical Report Series 867 [Internet]. Geneva; 1997 [cited 2021 Feb 7]. Available from: https://list.essentialmeds.org/files/trs/6UmiMa7dNbtogu8RwsFVL6tbdRKio1VISStLFs2e.pdf

Respecto a los COXIB, todos mostraron una eficacia similar a la indometacina excepto el celecoxib en dosis bajas, que fue estadísticamente menos eficaz que la indometacina.

- Van Durme C et al. (2014), concluye a modo de resumen que los AINE pueden reducir el dolor en pacientes con gota aguda, aunque ningún AINE específico parece más eficaz que cualquier otro. Los inhibidores selectivos de la COX-2 y los AINEs no selectivos son probablemente igualmente beneficiosos, aunque es probable que los inhibidores de la COX-2 se asocien con un número significativamente menor de eventos adversos totales y gastrointestinales. Los glucocorticoides sistémicos y los AINE también fueron igualmente beneficiosos en cuanto al alivio del dolor.

7. No se encontraron revisiones sistemáticas/meta-análisis que evalúen aspectos relacionados a la seguridad de la indometacina 25 mg cápsula en pacientes adultos con dolor agudo por artritis gotosa. Sin embargo, se presenta evidencia indirecta en relación a la seguridad del uso de indometacina en la población adulta.
8. En los meta-análisis/revisiones sistemáticas sobre seguridad se encuentra riesgo de lesión renal aguda (Ungprasert P et al, 2015); aumento de riesgo de accidente cerebrovascular, aunque sin significación estadística (Ungprasert P et al, 2015), riesgo de complicaciones del tracto gastrointestinal superior (Castellsague J et al, 2012) asociado al uso de indometacina.
9. En los reportes de reacciones adversas, se presenta en más del 10%: dolor de cabeza, vómitos y hemorragia postoperatoria.
10. Indometacina es un medicamento no incluido en el PNUME vigente. La indometacina no se encuentra en la 21va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la Organización Mundial de la Salud.
11. Indometacina 25 mg cápsula es un medicamento que cuenta con registros sanitarios vigentes en el país.

## XIII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento indometacina 25 mg cápsula no más de tres días en pacientes adultos con dolor agudo por artritis gotosa, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** el medicamento en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

# ANEXO 01
# DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

**Tabla 19. Estrategia de búsqueda para Medline/Pubmed/OVID Cochrane**

| Base de datos | Términos de búsqueda | Resultado | Seleccionados |
|---|---|---|---|
| **Medline/Pubmed/OVID Cochrane** | Search: INDOMETACIN Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 10 years<br><br>"indomethacin"[MeSH Terms] OR "indomethacin"[All Fields] OR "indometacin"[All Fields] OR "indomethacine"[All Fields]<br><br>Translations<br><br>INDOMETACIN: "indomethacin"[MeSH Terms] OR "indomethacin"[All Fields] OR "indometacin"[All Fields] OR "indomethacine"[All Fields] | 134 | 11 |
| | Search: "Arthritis, Gouty/drug therapy"[MAJR] Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, in the last 10 years<br><br>"arthritis, gouty/drug therapy"[MeSH Major Topic] | 4 | 2 |