

Sumario

¿EXISTEN REALMENTE FÁRMACOS CONDROPROTECTORES?

■ INTRODUCCIÓN

- ¿Qué significado tiene la reducción del estrechamiento articular?

■ GLUCOSAMINA

■ CONDROITÍN SULFATO

■ DIACEREÍNA

■ ÁCIDO HIALURÓNICO

■ CONCLUSIONES

■ BIBLIOGRAFÍA

■ NOTAS

- Píldora del día siguiente: ahora en toma única.
- Boletín INFAC por correo electrónico.
- Ácido fólico a dosis de 400 mcg.

¿EXISTEN REALMENTE FÁRMACOS CONDROPROTECTORES?

INTRODUCCIÓN

La artrosis es una enfermedad degenerativa crónica que afecta al cartílago articular y al hueso. No debe considerarse como un simple "desgaste" natural.

La rodilla es la principal articulación afectada y produce síntomas discapacitantes en aproximadamente el 10% de las personas mayores de 55 años, una cuarta parte de las cuales tienen una discapacidad severa. La discapacidad atribuible a la artrosis de rodilla es equivalente a la causada por las enfermedades cardíacas y mayor que la provocada por cualquier otra patología en los ancianos (1).

En este INFAC se aborda el tratamiento de la artrosis con un grupo determinado de fármacos. Sin embargo, no nos gustaría dejar de resaltar la importancia de las medidas no farmacológicas como la educación del paciente, o incluso de familiares o cuidadores, que han conseguido disminuir el dolor articular, y la frecuencia de visitas médicas así como aumentar la actividad física y mejorar la calidad de vida. Estos resultados son precisamente los que deseamos encontrar también en los ensayos clínicos con medicamentos.

Las terapias no farmacológicas recomendadas en el tratamiento de la artrosis son (2):

- La educación del enfermo y de sus familiares
- Pérdida de peso
- Ejercicio físico
- Material ortoprotésico

El tratamiento no farmacológico debería mantenerse siempre para el control de la enfermedad. Además, las medidas farmacológicas son más efectivas cuando se combinan con medidas no farmacológicas.

El American College of Rheumatology (3) y la European League Against Rheumatism (1) clasifican el tratamiento farmacológico utilizado en la artrosis en dos grupos:

■ Fármacos que modifican la sintomatología: SMOADS (Symptom Modifying OsteoArthritis DrugS):

- Fármacos de acción rápida

- Analgésicos
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- Glucocorticoides intraarticulares

- Fármacos de acción lenta: Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis (SYSADOA) (condroitín sulfato, sulfato de glucosamina, diacereína y ácido hialurónico).

■ Fármacos modificadores de la enfermedad artrósica: Disease Modifying OsteoArthritis DrugS (DMOADS). Actualmente **no existe ningún fármaco al que se le haya reconocido capacidad para frenar la enfermedad artrósica** y que por tanto pueda ser incluido en este grupo farmacológico.

En este INFAC nos centraremos en el grupo de fármacos de acción lenta: **SYSDAOA**. En nuestro país están comercializados: glucosamina, condroitín sulfato, diacereína y ácido hialurónico (algunas presentaciones de este último se comercializan como producto sanitario).

La mayoría de los ensayos se han realizado en artrosis de rodilla y han medido la eficacia en la reducción de síntomas. Últimamente se han publicado también ensayos que miden la disminución del espacio articular.

¿Qué significado tiene la reducción del estrechamiento articular?

Los cambios estructurales son un componente crítico en la evaluación de la artrosis, si bien la relación existente entre estos cambios y el dolor, la funcionalidad o la evolución de la enfermedad no se conoce bien todavía.

No se conoce la relevancia clínica del estrechamiento articular.

Las agencias de evaluación de medicamentos (FDA, EMEA) incluyen la medición por rayos X del estrechamiento articular como medida de cambios estructurales, ya que se supone que su mejora implica preservación del cartílago; si bien existen problemas en la estandarización de esta medida. Admiten, no obstante, que

la destrucción del cartílago es un prerrequisito necesario pero no suficiente para la artroplastia y que la artrosis es una enfermedad de todos los tejidos de las articulaciones, no únicamente del cartílago, habiendo evidencia de que los osteofitos podrían ser el mayor determinante del dolor.

La única medida estructural bien caracterizada en la actualidad es el estrechamiento articular medido por rayos X, razón por la que se incluye, como hemos dicho, en los requisitos de las agencias, si bien se desconoce qué cambio en el estrechamiento articular sería clínicamente relevante. Obviamente, la medida ideal sería la evaluación de la necesidad de reemplazamiento de la articulación, el tiempo necesario para cirugía y valoraciones clínicas a largo plazo (dolor y discapacidad) (4,5).

GLUCOSAMINA

Glucosamina es un aminomonosacárido natural que interviene como sustrato en la biosíntesis de los proteoglicanos del cartílago. Su mecanismo de acción no está totalmente clarificado. No existen datos clínicos que confirmen que glucosamina administrada por vía oral alcanza las articulaciones, ni que las concentraciones en el cartílago sean suficientes para estimular su formación (6).

Se han publicado un gran número de ensayos clínicos que estudian la eficacia y la seguridad de glucosamina. Sin embargo, muchos de estos ensayos tienen **importantes limitaciones metodológicas**. La calidad y la duración de los estudios más recientes es mayor (3 años), siendo menores los beneficios observados en los mismos.

Se han publicado, así mismo, varios metaanálisis que estudian la eficacia de glucosamina en artrosis y en todos ellos se ha detectado sesgo de publicación, esto es, se han dejado de publicar ensayos con resultados negativos con lo que el efecto podría estar sobreestimado (7,8,9). El último metaanálisis se ha publicado en julio de 2003 e incluye ensayos que evalúan la eficacia estructural (9).

En este metaanálisis se incluyeron 15 ensayos clínicos doble ciego y aleatorizados que evaluaban la eficacia estructural (medida por los cambios en el estrechamiento articular) y sintomática de glucosamina sulfato y condroitín sulfato en 1.775 pacientes con artrosis de rodilla exclusivamente. En el caso de glucosamina, se incluyeron 7 ensayos. Glucosamina mostró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en cuanto a:

- **Reducción del estrechamiento articular**, con una diferencia mínima potencial frente a placebo de 0,27 mm (IC 95%: 0,13-0,41) en dos ensayos (10,11). Los investigadores consideraron que el tamaño del efecto fue bajo-medio. Estos resultados se obtuvieron en pacientes no obesos que tomaron 1.500 mg/día de glucosamina durante 3 años. Sin embargo, esta pauta continua no está aprobada en la ficha técnica.

- **Mejoría de síntomas**, para lo cual se utilizaron varias escalas, incluido el índice WOMAC. El tiempo mínimo requerido para el inicio de la mejora de síntomas fue de 2 semanas. La actividad analgésica intrínseca del fármaco no pudo evaluarse cuantitativamente, ya que a los pacientes se les permitió tomar medicación de rescate como paracetamol y/o AINE. Hay que resaltar que la necesidad de medicación de rescate fue similar en ambos grupos.

Se desconoce la seguridad de glucosamina a largo plazo (más de tres años). La tolerancia en general es buena y sólo se han descrito algunos efectos adversos gastrointestinales menores.

Como conclusión, 1.500 mg/día de sulfato de glucosamina producen un modesto alivio en pacientes con artrosis leve o moderada de rodilla. No hay evidencias directas que sugieran que glucosamina cause regeneración del cartílago en artrosis. Hay pocas publicaciones sobre el uso de glucosamina en artrosis en localizaciones distintas de la rodilla.

Los datos que sugieren que glucosamina podría reducir la progresión de la enfermedad se limitan a los hallazgos radiológicos en dos ensayos en pacientes con artrosis de rodilla leve a moderada.

Cuestiones pendientes

Por el momento queda aún por determinar la eficacia y seguridad a largo plazo de glucosamina, así como el papel que pudiera tener en artrosis severas, artrosis secundarias a otros procesos o artrosis en pacientes obesos.

El estrechamiento articular no se correlaciona bien con la clínica y la severidad de la artrosis.

Para responder a alguna de estas preguntas, está en marcha el *Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT)*, ensayo clínico de financiación pública con un tamaño de muestra grande (n=1.588; dos años de duración), cuyo objetivo principal es determinar la eficacia de glucosamina y condroitín sulfato en artrosis de rodilla y cuyos resultados se conocerán en 2005-2006 (12).

CONDROITÍN SULFATO

Es uno de los elementos constitutivos del cartílago; se une a una proteína central, constituyendo el llamado proteoglicano, que confiere al cartílago sus propiedades mecánicas y elásticas.

En el metaanálisis ya citado en el apartado de glucosamina (9), se incluyeron 8 ensayos clínicos con condroitín sulfato en los que se estudiaba su eficacia estructural y sintomática en pacientes con artrosis de rodilla.

No se encontraron ensayos de calidad en los que se estudiaba la eficacia estructural de condroitín por lo que este aspecto queda por aclarar.

En cuanto al alivio de síntomas (al igual que en el caso de glucosamina, se requiere un mínimo de dos semanas para el inicio del efecto), condroitín fue superior a placebo y similar a glucosamina en el índice Lequesne, evaluación del dolor y movilidad. El fármaco fue bien tolerado.

DIACEREÍNA

Inhibe las citoquinas pro-inflamatorias y pro-catabólicas como la interleuquina-1 (que interviene en la degradación del cartílago articular), y también inhibe la producción y liberación de enzimas que degradan el cartílago (colagenasa y estromelisina).

En los ensayos a corto-medio plazo (8-9 meses) se observa mejoría en el dolor. Sin embargo, en el estudio principal y más largo, de tres años de duración, no se observan estas diferencias en la sintomatología (12). En este ensayo, en pacientes con artrosis de cadera, hubo un menor porcentaje de pacientes con pérdida de espacio articular >0,5 mm en el grupo tratado con diacereína, con respecto al grupo placebo.

En cuanto a la seguridad, el principal efecto adverso de diacereína es la diarrea (46%) que provoca el abandono del 12% de los pacientes del ensayo clínico. Este efecto es limitado en el tiempo y dosis dependiente.

(ver ficha "Nuevo medicamento a examen" nº 82/2003)

ÁCIDO HIALURÓNICO

El ácido hialurónico es un mucopolisacárido de elevado peso molecular, compuesto por disacáridos de ácido glucurónico y N-acetil-D-glucosamina, que se encuentra de forma natural en el líquido sinovial (14). A diferencia de los anteriores, está aprobado para el tratamiento sintomático en casos individualizados de artrosis de rodilla.

En una revisión sistemática (15) que evaluaba el tratamiento de la artrosis de rodilla con viscosuplementos (ácido hialuró-

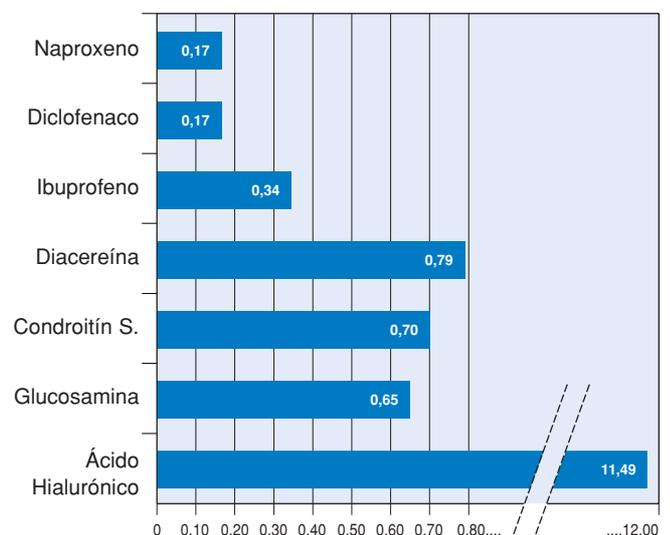
nico e hilano), se concluyó que pueden tener una eficacia similar a los AINE y/o los corticoides intraarticulares. Harían falta estudios de mayor calidad para verificar estas observaciones. En cuanto a la seguridad, parecen ser más seguros que los AINE a nivel gastrointestinal y similares a los corticoides intraarticulares en efectos adversos locales (dolor, hinchazón...).

En un metaanálisis, que incluyó 22 ensayos clínicos, se comparó ácido hialurónico intraarticular semanal (al menos durante tres semanas) frente a inyección intraarticular de placebo para el tratamiento de la artrosis de rodilla. El seguimiento fue de 2 meses como mínimo y el porcentaje de abandonos global fue del 12,4%. El tamaño del efecto analgésico fue pequeño (0,32; IC95%: 0,17-0,47). Se detectó sesgo de publicación por lo que este efecto podría estar sobreestimado (14).

CONCLUSIONES

- Glucosamina, condroitín sulfato, diacereína y ácido hialurónico actúan sobre los síntomas de la artrosis con un comienzo de acción lento (SYSADOA).
- Glucosamina y condroitín sulfato son los fármacos con más ensayos clínicos publicados. Han demostrado cierta eficacia sintomática en artrosis de rodilla leve-moderada en pacientes no obesos. No se deberían utilizar con el único propósito de enlentecer la progresión de la enfermedad.
- Por el momento no hay ningún fármaco que haya demostrado modificar la enfermedad artrósica.
- La relación existente entre los cambios estructurales y el dolor, la funcionalidad o la evolución de la enfermedad no se conoce bien todavía.
- Queda por aclarar la idoneidad de la medida de la progresión radiológica para evaluar la evolución de la enfermedad.

COSTE/DDD (euros)



BIBLIOGRAFÍA

- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.
- Prodigy. Prodigy Guidance: osteoarthritis. Newcastle: Prodigy, April 2002. En: www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=osteoarthritis [Accedido el 18-02-2004]
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.
- Guidance for Industry Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products Intended for the Treatment of Osteoarthritis (OA). En: www.fda.gov/cber/gdlns/osteo.pdf [Accedido el 10-02-2004]
- CPMP/EWP/ 784/97. En: www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/078497en.pdf [Accedido el 10-02-2004]
- Is glucosamine worth taking for osteoarthritis? *DTB* 2000; 40 (11):80-3.
- Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283(11): 1469-75.
- Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163(13): 1514-22.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357(9252):251-6.
- Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002; 162(18):2113-23.
- Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). En: <http://nccam.nih.gov/clinicaltrials/glucosamine.htm> [Accedido el 10-02-2004]
- Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(11): 2539-47.
- Lo GH, LaValley MP, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis A Meta-analysis *JAMA*. 2003; 290:3115-3121.
- Intra-articular viscosupplementation for treatment of osteoarthritis of the knee -March 2003. Medical Services Advisory Committee (MSAC) Commonwealth Department of Health and Ageing. GPO Box 9848 Canberra ACT 2601 Australia. <http://www.msac.gov.au>. Reference: MSAC Application 1045. ISBN 0 642 82158 5. May 2003.

Fecha revisión bibliográfica: Enero 2004

Notas

Píldora del día siguiente: ahora en toma única

El levonorgestrel (Norlevo[®], Postinor[®]) se utiliza para contracepción postcoital. Recientemente en un estudio realizado a iniciativa de la OMS (1), se ha comprobado que la administración de los dos comprimidos en una sola toma tiene la misma eficacia y similares efectos adversos que las dos tomas espaciadas.

Esta pauta en dosis única, más cómoda, es la recomendada en la nueva ficha técnica de Norlevo[®] y está ya solicitada la autorización de cambio de pauta posológica de Postinor[®] (2).

1 Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G et al. WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9348):1803-10.

2 Ficha técnica de Norlevo[®] y Postinor[®] disponibles en: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>

Boletín Infac por correo electrónico

Si además de la versión en papel, tienes interés en recibir el boletín INFAC por correo electrónico cada vez que se publica un nuevo número, puedes solicitarlo al farmacéutico de comarca o en la siguiente dirección de correo electrónico: cevime-san@ej-gv.es

Acido Fólico a dosis de 400 MCG

Se ha comercializado ácido fólico a dosis de 400 mcg/día (Zolico 400[®], 28 comprimidos, PVP 3.69€).

Esta es la dosis recomendada para profilaxis de defectos en el tubo neural (espina bífida, anencefalia, encefalocele), y otros defectos congénitos en mujeres que estén planificando un embarazo, y durante el primer trimestre del mismo.

Hasta ahora este principio activo estaba comercializado a dosis superiores o bien en asociación.

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáriz, Maite Callén, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Javier Martínez, Javier Meana, Carmela Mozo, Elena Olloquegüi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X
D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD