

FÁRMACOS SINTOMÁTICOS DE ACCIÓN LENTA Y ADMINISTRACIÓN ORAL PARA LA ARTROSIS: DUDOSA EFICACIA EN EL CONTROL SINTOMÁTICO Y NULA ACTIVIDAD CONDROPROTECTORA

La artrosis es una enfermedad articular progresiva y una de las causas principales de incapacidad en las personas mayores. Sus manifestaciones clínicas más frecuentes son el dolor, la limitación funcional, la rigidez y el derrame articular. Las artrosis de rodilla, cadera y manos son las que producen mayor discapacidad y empeoramiento de la calidad de vida.

El abordaje terapéutico de la enfermedad comprende medidas no farmacológicas, tratamiento farmacológico y cirugía de reemplazo de la articulación en los casos más graves. En cualquier caso, los objetivos del tratamiento deben ser la educación sanitaria del paciente para un mejor conocimiento de su enfermedad, el alivio del dolor, la mejoría de la función articular y el retraso de la progresión de la artrosis y del daño estructural consiguiente.¹

El paracetamol es el analgésico de elección en el tratamiento de la artrosis;¹ pero en los pacientes en los que no es efectivo, puede valorarse el empleo de AINE, teniendo presentes los riesgos que podría ocasionar el empleo crónico de este grupo farmacológico. Entre los AINE, el de elección por su mejor perfil de seguridad es ibuprofeno, mientras que los COXIB no han demostrado mayor eficacia analgésica que los AINE tradicionales ni ventajas claras en cuanto a su menor capacidad gastrolesiva, pero sí más riesgos cardiovasculares.²

En los últimos años se ha incrementado el empleo de un grupo de medicamentos autorizados específicamente para el tratamiento de la artrosis y disponibles en el mercado desde hace tiempo: los fármacos de acción lenta o también llamados SYSADOA (por *symtomatic slow action drugs for osteoarthritis*). Se denominan *de acción lenta* en contraposición a los analgésicos tradicionales —cuyo inicio de acción es inmediato— porque su efecto clínico se produce varias semanas después de iniciar el tratamiento y se mantiene temporalmente después de retirarlo.³

Los SYSADOA orales financiados a cargo del Sistema Nacional de Salud son sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina y diacereína.

1. EFICACIA DE LOS SYSADOA: ¿SINTOMÁTICA, ESTRUCTURAL... O NINGUNA?

Los SYSADOA se emplean como tratamiento sintomático de la artrosis, para la reducción del dolor y la mejoría de la función, y se postulan como posibles modificadores de la enfermedad, o condroprotectores, porque retrasan la progresión del deterioro del cartílago articular.

La glucosamina y el sulfato de condroitina son sustancias naturales que forman parte de los componentes estructurales del cartílago y del líquido sinovial y cuyo mecanismo de acción no está bien identificado, mientras que diacereína es un fármaco de síntesis con capacidad inhibitoria de la interleuquina-1, sustancia que participa en la inflamación y en la degradación del cartílago. Los dos primeros presentan un buen perfil de seguridad y son bien tolerados, mientras que diacereína —al tratarse de un derivado antraquinónico— a menudo provoca diarrea y otros efectos adversos digestivos.³ A pesar de la relativa seguridad de los SYSADOA, lo que se cuestiona es su eficacia en el tratamiento sintomático de la OA y su capacidad modificadora de la enfermedad.

1.1 Eficacia sintomática

La mayoría de los ensayos clínicos se han realizado en artrosis de rodilla y han evaluado la mejoría de los síntomas y de la función articular en comparación con placebo. Los más antiguos tienen deficiencias metodológicas, entre las que destaca la aleatorización inadecuada de los sujetos. También hay sesgos en la selección de los pacientes, ya que en general no se incluyen los obesos ni los que padecen artrosis grave.

Para medir el grado de dolor suele emplearse la escala visual analógica en formato de escala Likert (ninguno, leve, moderado, grave y muy grave) o la escala lineal, graduada de 0 a 100 mm. También se utilizan los índices algofuncionales, como el de Lequesne, que valora el dolor y la capacidad funcional en una escala que va de 0 a 24 puntos, y la escala WOMAC, que evalúa los dominios de dolor, rigidez y capacidad funcional.

Es importante señalar que en los estudios publicados, los pacientes podían emplear libremente paracetamol o AINE para controlar el dolor, lo que enmascara la valoración de la eficacia analgésica intrínseca de los SYSADOA. En todo caso, los ensayos clínicos con los tres fármacos arrojan resultados negativos: en algunos, los SYSADOA no son eficaces; en el resto, la eficacia demostrada es de dudosa relevancia clínica.

a) Glucosamina

En una revisión Cochrane⁴, que incluyó veinticinco ensayos clínicos de glucosamina en artrosis publicados hasta el año 2008 (4.963 pacientes), ésta resultó superior a placebo en la reducción del dolor (diferencia de 0,47 puntos; IC95% -0,72 a -0,23) y en la mejoría de la capacidad funcional (diferencia de 0,47 puntos; IC95% -0,82 a -0,12) medidos mediante el índice de Lequesne (que, como hemos comentado, es una escala con un rango de puntuaciones de 0 a 24). En cambio, no resultó superior en la reducción del dolor, la mejoría funcional ni la disminución de la rigidez medidas mediante la escala WOMAC. Los resultados no fueron uniformes en todos los estudios incluidos. Los ensayos más antiguos con glucosamina tienen deficiencias metodológicas importantes, entre las que destaca la aleatorización incorrecta de los pacientes. De modo que, si el análisis se restringe a los estudios que tuvieron una aleatorización adecuada, no se encuentra ningún beneficio para glucosamina en la reducción del dolor ni en los resultados de la escala WOMAC, aunque sí en el índice de Lequesne.⁴

En otro metanálisis⁵ publicado en 2007 se investigaron las posibles causas de la heterogeneidad de resultados entre los diferentes estudios de glucosamina. Se puso de manifiesto que los ensayos patrocinados por la industria obtienen mejores resultados que los estudios independientes; los autores proponen como posibles explicaciones el empleo de diferentes preparados de glucosamina, la aleatorización inadecuada de los pacientes en los ensayos con resultados positivos y el sesgo inherente a la financiación de la industria farmacéutica.

En 2006 se publicaron dos ensayos con glucosamina en artrosis de rodilla de seis meses de duración, con un diseño metodológicamente más correcto que los publicados en años anteriores. El primero de ellos, el estudio GAIT,⁶ es un ensayo clínico independiente financiado con fondos de los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por *National Institutes of Health*), dependientes del Departamento de Sanidad de los Estados Unidos. Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 1.583 sujetos que tenían una edad media de 59 años y un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²; el 78% presentaba artrosis leve y el resto, artrosis moderada o grave. Se distribuyeron en cinco grupos que recibieron los siguientes tratamientos: clorhidrato de glucosamina (500 mg tres veces al día), sulfato de condroitina (400 mg tres veces al día), clorhidrato de glucosamina más

sulfato de condroitina a las mismas dosis, celecoxib (200 mg cada 24 horas) o placebo. Se permitió usar paracetamol como analgesia de rescate, a dosis de hasta 4 g diarios. La variable primaria de valoración fue el porcentaje de pacientes que experimentaron un 20% de mejoría en la subescala WOMAC de dolor al final del estudio. Tras 24 semanas de tratamiento no se encontraron diferencias entre glucosamina o la combinación de glucosamina y sulfato de condroitina respecto a placebo, mientras que celecoxib sí mostró resultados favorables frente a placebo. Tampoco hubo diferencias entre los grupos en el empleo de analgesia de rescate con paracetamol.

Por el contrario, en el ensayo GUIDE⁷, de diseño similar al anterior y patrocinado por la industria, se muestran resultados favorables para glucosamina. Incluye 318 pacientes con una edad media de 64 años y menor IMC que en el ensayo GAIT (> 27 kg/m²), puesto que el IMC >30 kg/m² se considera un criterio de exclusión a pesar de que la obesidad es un factor directamente relacionado con el desarrollo y la evolución de la artrosis de rodilla. Los sujetos se distribuyeron en tres grupos que recibieron sulfato de glucosamina (1.500 mg/día), paracetamol (3 g/día) y placebo durante 24 semanas. Se debe tener presente que el estudio fue diseñado para detectar diferencias entre los grupos de glucosamina y placebo y no para realizar una comparación entre glucosamina y paracetamol. Se permitió usar 400 mg de ibuprofeno como analgesia de rescate. La variable primaria fue la mejoría en el índice de Lequesne a los seis meses de tratamiento. Al final de estudio, las reducciones en la puntuación del índice de Lequesne fueron las siguientes: -1,9 con placebo, -3,1 con glucosamina (p=0,032 vs. placebo) y -2,7 con paracetamol (p=0,18 vs. placebo). Se encontraron diferencias entre los grupos en el empleo de analgesia de rescate, que fue superior en el grupo placebo. Tanto glucosamina como paracetamol fueron más eficaces que placebo en el control de síntomas, aunque la magnitud del efecto no puede considerarse clínicamente relevante.

En artrosis de cadera, glucosamina no ha logrado demostrar eficacia en el control de los síntomas. En un reciente ensayo independiente,⁸ controlado con placebo y en el que se evaluó el sulfato de glucosamina a dosis de 1.500 diarios en 222 pacientes con artrosis de cadera, no se encontraron diferencias entre los dos grupos de comparación tras 24 meses de tratamiento en lo que respecta a la mejoría en las subescalas WOMAC de dolor y capacidad funcional.

b) Sulfato de condroitina

Aunque dos metanálisis^{9,10} publicados a principios de esta década sugieren que sulfato de condroitina puede tener una modesta eficacia sintomática en el tratamiento de la artrosis, otro más reciente¹¹ muestra resultados negativos para el fármaco. Los autores analizan conjuntamente los tres ensayos clínicos de mayor calidad metodológica (aleatorización adecuada, análisis por intención de tratar y tamaño muestral suficiente) y encuentran un efecto analgésico de -0,03 (IC 95% - 0,13 a 0,07) respecto a placebo o a la actitud de no tratar, lo que se corresponde con una diferencia de 0,6 mm en una escala visual analógica de 10 cm.

Tampoco en el ensayo GAIT⁶ —mencionado más arriba— se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes tratado con 1.200 mg diarios de sulfato de condroitina y el grupo placebo en cuanto a la variable de dolor seleccionada.

c) Diacereína

Los ensayos con diacereína en el tratamiento de la artrosis son de menor tamaño y duración que los de glucosamina y sulfato de condroitina. Sin embargo, se han publicado tres revisiones sistemáticas que evalúan su eficacia en el control de la sintomatología. En una revisión Cochrane,¹² que incluyó siete estudios (1.228 pacientes) publicados hasta 2004, se encontró un modesto beneficio para el

tratamiento con diacereína en comparación con placebo: una reducción de 5,16 (IC95% -9,75 a -0,57) en una escala de dolor analógica visual que va de 0 a 100 mm. Esta modesta eficacia analgésica del fármaco también se apreció en otro metanálisis que analizó seis ensayos clínicos de diacereína frente a placebo (1.533 pacientes).¹³

En el tercer metanálisis,¹⁴ que incluyó diecinueve estudios con 2.637 sujetos, los resultados frente a placebo, en lo que respecta a la reducción del dolor y a la mejoría de la funcionalidad volvieron a ser favorables para diacereína, pero no se apreciaron diferencias entre ésta y los tratamientos habituales, que incluyen mayoritariamente AINE. En ninguna de las dos comparaciones hubo diferencias en el uso de paracetamol como analgésico de rescate.

1.2 Eficacia estructural

Los ensayos que investigan la posible actividad condroprotectora de los SYSADDOA evalúan el estrechamiento articular —medido por rayos X— como variable de cambios estructurales en el cartílago. Sin embargo, no está establecida la relación entre este parámetro radiológico y el dolor, la funcionalidad o la progresión de la enfermedad.

Los resultados que podrían demostrar la eficacia condroprotectora de los SYSADDOA en el tratamiento de la artrosis son la reducción de la discapacidad, la disminución de la necesidad de artroplastia y el retraso en la realización de la cirugía de reemplazo. A pesar de ello, los ensayos clínicos publicados no miden este tipo de variables.

Así, en dos ensayos clínicos^{15,16} de tres años de duración, sulfato de glucosamina a dosis de 1.500 mg diarios demostró reducir en mayor medida que placebo el estrechamiento del espacio articular femorotibial en un total de 414 pacientes con artrosis de rodilla. En conjunto, a los tres años de tratamiento, la diferencia entre los resultados obtenidos por los grupos tratados con glucosamina y placebo fue favorable a la primera en 0,41 mm (IC 95% 0,21 a 0,60, $p < 0,001$), resultado que fue calificado por los autores como "entre pequeño y mediano efecto estructural".¹⁰ Un IMC superior a 27-30 kg/m² era considerado un criterio de exclusión de los estudios, por lo que éstos no incluyeron pacientes con obesidad; además, los pacientes presentaban mayoritariamente gonartrosis leve. En ambos casos, menos de dos tercios de los pacientes incluidos completaron el estudio. Por el contrario, en el ensayo en artrosis de cadera descrito más arriba no se encuentran diferencias entre glucosamina y placebo en el estrechamiento del espacio articular tras 24 meses de tratamiento.⁸

En otro ensayo controlado con placebo se investigó la eficacia de sulfato de condroitina a dosis de 800 mg en la reducción el estrechamiento del espacio articular en 622 pacientes diagnosticados de artrosis. Tras dos años de tratamiento, el fármaco logró una reducción de 0,14 mm (IC 95% 0,06 a 0,21 mm, $p < 0,0001$), sin que esa diferencia en el espacio articular se tradujese al final del estudio en diferencias en el dolor de la articulación, medido como variable secundaria.¹⁷

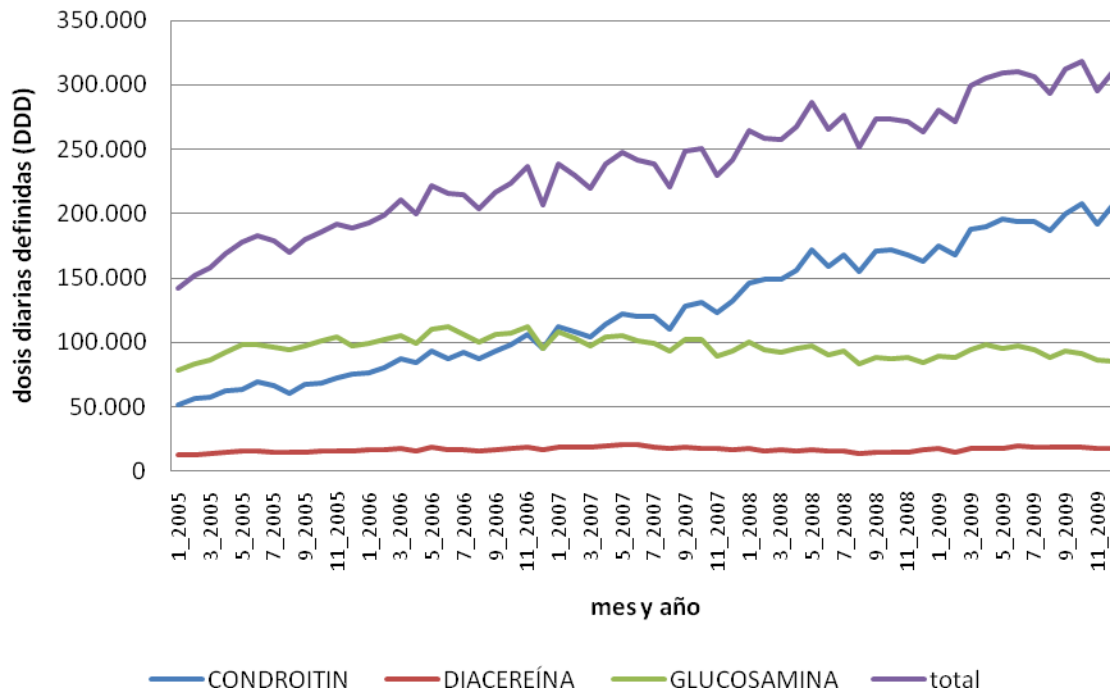
Diacereína también dispone de un ensayo clínico de larga duración en el que se evalúa la eficacia estructural, el estudio ECHODIAH.¹⁸ Incluyó 507 pacientes con artrosis de cadera que recibieron 100 mg de diacereína o placebo durante tres años. Se definió la progresión radiográfica como la pérdida de al menos 0,5 mm en el espacio articular. Al final del estudio, el 50,7% de los pacientes tratados con el fármaco presentaron progresión radiográfica frente al 60,4% del grupo placebo ($p=0,036$). Este supuesto beneficio estructural de diacereína no se acompañó de una mayor eficacia sintomática, medida como reducción del dolor y mejoría de la capacidad funcional, motivo por el que se desconoce la relevancia clínica de los resultados obtenidos. Hay que tener presente que sólo finalizó el estudio el 55% de

los pacientes; los abandonos se produjeron principalmente como consecuencia de los efectos adversos en el grupo de diacereína (diarrea) y a la ineficacia en el grupo placebo.

2. CONSUMOS ANUALES DE LOS SYSADOA ORALES EN LAS ISLAS BALEARES

Durante los últimos cinco años, en las Islas Baleares se ha duplicado el consumo de SYSADOA orales en el medio ambulatorio con cargo al sistema sanitario público, ya que ha pasado de 150.000 DDD en enero de 2005 a más de 300.000 DDD en diciembre de 2009 (véase el gráfico). La repercusión económica del empleo de este grupo de fármacos es muy importante, de tal manera que durante el año 2009 los SYSADOA orales supusieron un gasto de **1.700.000 euros** para el Servicio de Salud de las Islas Baleares (facturación en receta médica oficial).

Consumo mensual de SYSADOA en las Islas Baleares en DDD 2005-2010.



Fuente: base de datos de facturación de recetas, Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA-IB.

3. CONCLUSIÓN Y PREGUNTA ABIERTA: ¿POR QUÉ USAMOS UNOS MEDICAMENTOS DE EFICACIA DUDOSA PARA TRATAR LA ARTROSIS?

A pesar de los numerosos estudios que se han publicado sobre los SYSADOA, la evidencia que apoya su eficacia –tanto sintomática como estructural– es inconsistente y no permite recomendar su empleo en el tratamiento de la artrosis. Sin embargo, tal y como hemos explicado, en las Islas Baleares la prescripción de este grupo de fármacos sigue creciendo.

En otros países de nuestro entorno, algunos SYSADOA están comercializados como suplementos dietéticos -no como medicamentos- y no están financiados por el sistema sanitario público. Como principio general, creemos que nuestro Sistema Nacional de Salud no debería financiar medicamentos de eficacia clínica dudosa y que podrían considerarse de utilidad terapéutica baja. Puede que este sea un buen

ejemplo para aplicar el concepto de coste de oportunidad —tal y como recomienda el editorial de este número de *El Comprimido*— y pensar en el valor de los beneficios que rendiría la mejor alternativa que al final descartamos en la decisión de utilizar los SYSADOA. Esa mejor alternativa posiblemente sea la educación sanitaria del paciente y de sus familiares, el consejo dietético para perder peso y el tratamiento rehabilitador que favorezca la mejora de la capacidad funcional de los pacientes.

Cecilia Calvo Pita, farmacéutica

Servicios Centrales del Servicio de Salud de las Islas Baleares

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la información contenida en el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, 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.
- ² Indicador de prescripción de inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 (COXIB). Catálogo de indicadores de calidad de la prescripción 2010 para la atención primaria del Servicio de Salud de las Islas Baleares. Dirección Asistencial, Servicio de Salud de las Islas Baleares.
- ³ Isasi Zaragoza C, Alcaraz Borrajo M, Sanz Sanz J. Fármacos de acción lenta para el tratamiento de la artrosis. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2004, Vol. 28, N° 6.
- ⁴ Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC, Wells GA. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002946. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
- ⁵ Vlad SC, LaValley MP, McAlindon TE, Felson DT. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? *Arthritis Rheum* 2007;56:2267-77.
- ⁶ Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808.
- ⁷ Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martín-Mola E et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007;56:555-67.
- ⁸ Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148:268-77.
- ⁹ McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
- ¹⁰ 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;163:1514-22.
- ¹¹ Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, Dieppe PA, Jüni P. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007;146:580-90.
- ¹² Fidelix TS, Soares B, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005117. DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub2.
- ¹³ Bartels EM, Bliddal H, Schøndorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:289-96.
- ¹⁴ Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2006;166:1899-906.

¹⁵ 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;357:251-6.

¹⁶ Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli 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;162:2113-23.

¹⁷ Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.

¹⁸ Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazières 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. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539-47.