



Disposem de fàrmacs condroprotectors?

Dolores Rodríguez i Imma Danés
Fundació Institut Català de Farmacologia

Resum

L'artrosi és una patologia molt prevalent que afecta l'activitat diària de les persones que la pateixen. L'objectiu del tractament és alleujar el dolor i millorar l'estat funcional i la qualitat de vida dels pacients. Les mesures no farmacològiques es consideren molt importants, però per alleujar el dolor sovint cal recórrer als fàrmacs. Darrerament, s'estan investigant i promovent fàrmacs orientats a modificar la fisiopatologia de l'artrosi, amb l'objectiu final de frenar-ne l'evolució. En aquest butlletí es revisen les dades d'eficàcia i toxicitat disponibles amb glucosamina, condroitina, àcid hialurònic i diacereïna. Actualment no es pot considerar que cap d'aquests fàrmacs modifiqui realment el curs de la malaltia ja que la variable que s'ha mesurat ha estat la disminució de l'espai articular. L'amplitud de l'espai articular es considera un mètode que, de moment, no està validat.

Paraules clau: artrosi, condroprotectors, dolor.

Introducció

L'artrosi o osteoartritis és una patologia molt prevalent que té una clara repercussió en la qualitat de vida dels pacients.¹ Es caracteritza per una degeneració progressiva del cartílag articular amb afectació de l'os i del teixit connectiu periarticular. El símptoma principal és el dolor i el tractament, fonamentalment simptomàtic. Les mesures no farmacològiques, com ara perdre pes si hi ha sobrepès i reforçar la massa muscular amb

exercicis específics, es consideren fonamentals, però sovint cal recórrer als fàrmacs per alleujar el dolor. Darrerament, s'estan investigant i promovent fàrmacs orientats a modificar la fisiopatologia de l'artrosi, amb l'objectiu final d'aturar-ne l'evolució. De fet, tant l'Agència Europea per a l'Avaluació dels Medicaments (EMA) com l'agència reguladora nord-americana, en les guies per a la investigació de fàrmacs per a l'artrosi diferencien els que són per tractar els símptomes d'aquells amb els quals es pretenen produir canvis estructurals.^{2,3} Des de l'any 1996, la Lliga Europea contra el Reumatisme (EULAR) classifica la glucosamina, la condroitina, la diacereïna i l'àcid hialurònic com a fàrmacs d'acció lenta sobre els símptomes (*symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis o SYSADOA*) i que podrien modificar estructures.⁴

Sulfat de glucosamina

La glucosamina ha estat, potser, el fàrmac més estudiat i de fet és el que més s'utilitza. És un aminomonosacàrid constituït per glucosa i àcid glutàmic que es troba en diversos teixits, principalment en el cartílag articular. La seva síntesi endògena disminueix amb l'edat i s'ha suggerit que l'aportació exògena (s'extreu de la closca d'alguns crustacis) podria tenir efectes beneficiosos, tot i que hi ha dubtes sobre com s'incorpora a la matriu del cartílag i, en definitiva, sobre el seu mecanisme d'acció.⁵

S'han publicat dues metaanàlisis dels primers assaigs clínics amb glucosamina.^{6,7} En totes dues es van seleccionar estudis controlats i amb distribució aleatòria. En la majoria dels estudis es comparava amb placebo. Quasi tots eren en pacients amb artrosi de genoll i s'avaluava el sulfat de glucosamina a dosis de 1.500

mg al dia durant 4-6 setmanes. Els resultats d'aquestes metaanàlisis van indicar que, a curt termini i en comparació amb el placebo, tenia un efecte analgèsic estadísticament significatiu però d'una magnitud petita-mitjana. No està ben definit quina magnitud d'efecte és suficient per considerar útil una intervenció, però un valor de 0,2 se sol considerar un efecte lleu, 0,5 moderat i 0,8 important.⁸ Els mateixos autors d'aquestes metaanàlisis van remarcar algunes limitacions, com el fet que només en una es fes l'anàlisi amb intenció de tractar o que hi podria haver un biaix de publicació. Després s'han publicat cinc assaigs més⁹⁻¹² i en tres d'aquests no s'han documentat efectes significatius sobre la intensitat del dolor.

El més esperat dels estudis era l'estudi "Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial" (GAIT), promogut per l'institut Nacional de Salut dels Estats Units.¹² Es tracta d'un assaig clínic multicèntric dissenyat amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia de la glucosamina i la condroïtina (soles i en combinació) per reduir el dolor i millorar la capacitat funcional dels pacients amb artrosi de genoll. S'hi van incloure 1.583 pacients que es van distribuir aleatòriament en un dels 5 grups següents: glucosamina (1.500 mg al dia), condroïtina (1.200 mg al dia), glucosamina i condroïtina, celecoxib (200 mg al dia) o bé placebo durant 24 setmanes. La variable principal va ser la proporció de pacients en els quals al final del tractament la puntuació del dolor a l'escala de WOMAC disminuïa més d'un 20%. Ni la glucosamina ni la condroïtina soles o en combinació van ser millors que el placebo.

Pel que fa a l'eficàcia a llarg termini com a modificador d'estructures, s'han publicat dos assaigs clínics en pacients amb artrosi de genoll que han tingut com a variable principal l'amplitud de l'espai intraarticular en la radiografia al cap de 3 anys de tractament.^{13,14} En tots dos assaigs, l'espai intraarticular va disminuir en el grup tractat amb placebo i no va variar en els tractats amb glucosamina, amb diferències estadísticament significatives entre grups. En una metaanàlisi d'aquests dos assaigs es va quantificar una diferència de 0,27 mm entre els dos grups (IC 95% de 0,13 a 0,41 mm).¹⁵ No se sap si aquesta variació tan petita pot tenir rellevància. De fet, l'EMEA considera per ara que les variables més adequades per avaluar l'eficàcia dels fàrmacs als quals s'atribueix capacitat per modificar estructures són clíniques, com la necessitat de pròtesi articular, el temps fins a necessitar cirurgia i l'evolució clínica a llarg termini (dolor i incapacitat). L'amplitud de l'espai articular es considera un mètode que no està validat per ara. Podria ser adequat si s'aportessin, a més, dades que demostrassin que és una bona variable subrogada. En qualsevol cas, s'han de valorar també variables clíniques.

Els efectes indesitjats més descrits en els assaigs han estat gastrointestinals, però amb una freqüència semblant a la del placebo. Dades d'estudis en animals

van suggerir una disminució de la tolerància a la glucosa amb la seva administració. En un estudi aleatoritzat en 38 pacients amb diabetis mellitus tipus 2 tractats amb dieta o, més habitualment, amb un hipoglucemiant, no es van observar diferències estadísticament significatives en la concentració d'hemoglobina glicosilada als 90 dies entre els tractats amb glucosamina i condroïtina i els que van rebre placebo.¹⁶ Recentment, s'ha comunicat que el sistema de farmacovigilància australià ha rebut, al desembre de 2005, un total de 51 notificacions d'efectes adversos associats al tractament amb glucosamina, fonamentalment erupcions eritematoses, angioedema, urticària i pruija.¹⁷

Condroïtina

Els assaigs clínic fets amb condroïtina són, en general, de pitjor qualitat. Quan s'han documentat millores simptomàtiques en comparació amb el placebo, aquestes han estat poc significatives. En una de les metaanàlisis, es van seleccionar vuit assaigs clínics amb condroïtina (en tots menys en un s'administrava per via oral) i es va observar un efecte moderat (0,78, IC 95% de 0,60 a 0,95).⁷ A l'estudi GAIT no va resultar eficaç per reduir el dolor i millorar la capacitat funcional en pacients amb artrosi de genoll, ni sola ni combinada amb glucosamina. En general, la condroïtina ha estat ben tolerada. Els efectes indesitjats amb els quals s'ha relacionat més sovint són gastrointestinals.

No hi ha dades a llarg termini. A l'estudi GAIT es preveia també un subestudi per avaluar si redueixen l'evolució de la malaltia i s'espera una propera publicació d'aquesta part.¹⁸ Als Estats Units i a la Gran Bretanya tant la condroïtina com la glucosamina estan disponibles com a suplement dietètic, mentre que a Espanya són medicaments finançats pel Sistema Nacional de Salut.

Àcid hialurònic

L'àcid hialurònic és un polisacàrid glicosaminoglicà present en el líquid sinovial i el cartílag. En pacients amb artrosi s'ha observat una disminució de les seves concentracions i de la viscositat del líquid sinovial, i s'ha suggerit que l'administració per via intraarticular podria tenir efectes locals beneficiosos. Hi ha diferents derivats comercialitzats, amb processos d'obtenció, pes molecular i condicions de registre diferents. Un d'aquests (Hyalgan®) està registrat com a medicament; la resta estan registrats com a productes sanitaris.

Hi ha diversos assaigs publicats en què s'ha comparat l'eficàcia simptomàtica de l'àcid hialurònic amb el placebo, els antiinflamatoris no esteroïdals i els glucocorticoides, amb uns seguiments màxims de 6 a 12 mesos. Dues metaanàlisis posen en dubte

l'eficàcia.^{19,20} En una, en què es van incloure 22 assaigs amb cegament doble o simple en pacients amb gonartrosi, indica, en el millor dels casos, un efecte analgèsic moderat.¹⁹ En comparació amb els glucocorticoides, en tres assaigs clínics amb uns 190 pacients en total, la millora simptomàtica va ser similar; la disminució del dolor més ràpida amb el glucocorticoide, i la durada de l'efecte més prolongada amb l'àcid hialurònic.²¹ De tota manera, cal tenir en compte que les proves d'eficàcia dels glucocorticoides en aquesta indicació també són limitades.

En un estudi, un terç dels pacients presentaven canvis en la morfologia articular (avaluada en la biòpsia després d'una artroscòpia) als 6 mesos.²² Només hi ha un assaig clínic a llarg termini (1 any) en què la variable principal d'eficàcia va ser de tipus estructural (canvis en l'amplitud de l'espai articular) i no es van observar diferències estadísticament significatives entre les persones tractades amb àcid hialurònic i les tractades amb placebo.²³

La toxicitat de l'àcid hialurònic es relaciona sobretot amb la via i la tècnica d'administració. S'han descrit signes d'inflamació articular transitòria durant 3 o 4 dies i casos aïllats de sinovitis greu i d'anafilàxi. Hi ha risc d'artritis infecciosa si no s'administra en condicions d'asèpsia i es contraindica en persones al·lèrgiques a les proteïnes d'au. Està aprovat per al tractament simptomàtic del dolor en l'artrosi de genoll.

Diacereïna

La diacereïna és un compost d'estructura antraquinònica. En estudis *in vitro* i en animals s'ha observat que inhibeix la síntesi d'interleucina-1 i la producció i alliberació de metal·loproteases, que intervenen en la degradació del cartílag. En els assaigs publicats fins ara, una proporció important dels pacients es retiren abans d'acabar. En un estudi en 483 pacients amb artrosi de genoll es van comparar 3 dosis diferents de diacereïna (50, 100 i 150 mg al dia) i placebo durant 16 setmanes i es van retirar de l'estudi un 34,3% dels pacients,²⁴ sobretot per manca d'eficàcia o efectes indesitjats (principalment diarrea en el grup de dosis més altes). En l'anàlisi per intenció de tractar, el grup de 100 mg va ser l'únic en què es van observar canvis significatius en la puntuació de l'escala analògica visual. En un altre estudi que va incloure 288 pacients amb artrosi de maluc es van comparar tenoxicam (20 mg al dia), diacereïna (100 mg al dia), tots dos (tenoxicam i diacereïna) i placebo durant 8 setmanes.²⁵ El grup tractat amb diacereïna va consumir més analgèsics de rescat que els grups que prenen tenoxicam, i la disminució del dolor intens i la millora funcional no van ser significativament millors que amb placebo.

Quant a modificació d'estructures, hi ha publicat un assaig en pacients amb artrosi de maluc (n=507) en el qual es van comparar, durant 3 anys, 100 mg de diacereïna al dia i placebo.²⁶ Novament, el percentatge de pacients retirats de l'estudi va ser alt (48% amb diacereïna i 45% amb placebo), principalment per efectes indesitjats amb diacereïna (25% en comparació amb un 12% amb placebo) i falta d'eficàcia o bé col·locació d'una pròtesi (28% amb diacereïna i 19% amb placebo). La proporció de pacients que va presentar progressió radiològica (disminució de l'espai intraarticular de 0,5 mm com a mínim) va ser menor amb diacereïna. En aquest assaig no es van observar diferències quant als símptomes.

L'efecte advers que produeix més sovint és la diarrea, i s'atribueix a la semblança estructural amb els laxants antraquinònics. S'ha descrit en aproximadament el 30% dels pacients en els assaigs clínics i ha motivat la retirada del tractament en el 3,5-9%. Altres efectes descrits són dispèpsia, dolor epigàstric, pigmentació de la mucosa colicorectal (melanosi colònica) i enfosquiment de l'orina.

Conclusió

Per ara, amb cap dels fàrmacs anomenats "d'acció lenta" s'ha demostrat que es modifiqui l'evolució de l'artrosi. Amb glucosamina hi ha dos assaigs clínics a llarg termini (3 anys) en què s'ha documentat una modificació menor de l'espai intraarticular en radiografies de pacients amb gonartrosi lleu-moderada, però la diferència és molt petita i, a més, no està clar que aquesta observació es tradueixi en una millor capacitat funcional o disminució de la necessitat de cirurgia. D'altra banda, cada cop es posa més en dubte que tinguin un efecte analgèsic. Les metaanàlisis dels primers assaigs clínics amb glucosamina, condroïtina i àcid hialurònic indicaven, en tot cas, un efecte analgèsic de magnitud petita o moderada en l'artrosi de genoll, però amb el dubte que fos un efecte sobrevalorat per un biaix de publicació. Els resultats d'un estudi més recent promogut per l'Institut Nacional de Salut nord-americà mostren que ni la glucosamina ni la condroïtina tenen més efecte analgèsic que un placebo. Als Estats Units i la Gran Bretanya tant la condroïtina com la glucosamina estan disponibles com a suplement dietètic, mentre que a Espanya són medicaments finançats pel Sistema Nacional de Salut.

Bibliografia

¹ Espallargues M, Alonso J, Ruigómez A, Antó JM. Los trastornos osteoarticulares en ancianos: una aproximación a su impacto poblacional. *Med Clin* 1996; 106: 601-606.

² Committee for Proprietary Medicinal Products, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. [Consultat el 17.03.2006]. Disponible a: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/078497en.pdf>

- ³ Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA). [Consultat el 17.05.2005]. Disponible a: <http://www.fda.gov/cder/guidance/2199dft.doc>
- ⁴ Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Brannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach for the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55.
- ⁵ Barclay TS, Tsourounis C, McCart GM. Glucosamine. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 574-9.
- ⁶ Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Welch V, Hochberg MC. Terapia con glucosamina para el tratamiento de la osteoartritis (revisió Cochrane traduïda). A: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006*. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traduïda de the Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, LTD.).
- ⁷ McAlindon TE, La Valley M, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 1469-75.
- ⁸ Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritis knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004; 329 (7478): 1317-23.
- ⁹ Hugues R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatol* 2002; 41: 279-84.
- ¹⁰ Rindone JP, Hiller D, Collacott E, Nordhaugen N, Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 2000; 172(2): 91-4.
- ¹¹ Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-6.
- ¹² 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.
- ¹³ Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 251-6.
- ¹⁴ Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacomelli 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Scroggie DA, Allbright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1587-90.
- ¹⁷ Skin reactions with glucosamine. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2005; 24: 23.
- ¹⁸ Us Department of Health and Human Services. National Institutes for Health. Questions and answers: NIH glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial (GAIT). [Consultat el 17.05.2006]. Disponible a: <http://hccam.nih.gov/news/19972000/121100/qa.htm>
- ¹⁹ Lo GH, La Valley M, Mc Alindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. A meta-analysis. *JAMA* 2003; 290: 3115-21.
- ²⁰ Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172: 1039-43.
- ²¹ Uthman I, Raynaud J-P, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J* 2003; 79: 449-53.
- ²² Fizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 441-449.
- ²³ Jubb RW, Piva S, Beinat L, Dacre J, Gishen P. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kda sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 467-74.
- ²⁴ Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir M, Choquette D et al, and the DIACEREIN Study Group. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2339-48.
- ²⁵ Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 529-36.
- ²⁶ Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazières B, Vignon E, Lequesne M, for the ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2539-47.

Data de redacció: **maig 2006**

En el proper número: **Nous anticonceptius hormonal**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monerde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>