Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 18, núm. 4. 2006. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

¿DISPONEMOS DE FÁRMACOS CONDROPROTECTORES?

Dolores Rodrigo
Imma Danés
Fundació Institut Català de Farmacologia

Resumen

La artrosis es una patología muy prevalente que afecta la actividad diaria de las personas que la sufren. El objetivo del tratamiento es aliviar el dolor y mejorar el estado funcional y la calidad de vida de los pacientes. Las medidas no farmacológicas se consideran muy importantes, pero para aliviar el dolor a menudo hay que recurrir a los fármacos. Últimamente, se están investigando y promoviendo fármacos orientados a modificar la fisiopatología de la artrosis, con el objetivo final de frenar la evolución. En este boletín se revisan los datos de eficacia y toxicidad disponibles con glucosamina, condroitín, ácido hialurónico y diacereína. Actualmente no se puede considerar que alguno de estos fármacos modifique realmente el curso de la enfermedad ya que la variable que se ha medido ha sido la disminución del espacio articular. La amplitud del espacio articular se considera un método que, de momento, no está validado.

Palabras clave: artrosis, condroprotectores, dolor.

Introducción

La artrosis u osteoartritis es una patología muy prevalente que tiene una clara repercusión en la calidad de vida de los pacientes[1]. Se caracteriza por una degeneración progresiva del cartílago articular con afectación del hueso y del tejido conectivo periarticular. El síntoma principal es el dolor y el tratamiento, fundamentalmente sintomático. Las medidas no farmacológicas, como perder peso si hay sobrepeso y reforzar la masa muscular con ejercicios específicos, se consideran fundamentales, pero a menudo hay que recurrir a los fármacos para aliviar el dolor. Últimamente, se están investigando y promoviendo fármacos orientados a modificar la fisiopatología de la artrosis, con el objetivo final de parar su evolución. De hecho, tanto la Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos (EMEA) como la agencia reguladora norteamericana, en las guías para la investigación de fármacos para la artrosis diferencian los que son para tratar los síntomas de aquellos con los que se pretenden producir cambios estructurales[2,3]. Desde el año 1996, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) clasifica la glucosamina, el condroitín, la diacereína y el ácido hialurónico como fármacos de acción lenta sobre los síntomas (*symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis o SYSADOA*) y que podrían modificar estructuras[4].

Sulfato de glucosamina

La glucosamina ha sido, quizás, el fármaco más estudiado y de hecho es el que más se utiliza. Es un aminomonosacárido constituido por glucosa y ácido glutámico que se encuentra en diversos tejidos, principalmente en el cartílago articular. Su síntesis endógena disminuye con la edad y se ha sugerido que la aportación exógena (se extrae de la concha de algunos crustáceos) podría tener efectos beneficiosos, aunque hay dudas sobre como se incorpora a la matriz del cartílago y, en definitiva, sobre su mecanismo de acción[5].

Se han publicado dos metaanálisis de los primeros ensayos clínicos con glucosamina[6,7]. En los dos se seleccionaron estudios controlados y con distribución aleatoria. En la mayoría de los estudios se comparaba con placebo. Casi todos eran en pacientes con artrosis de rodilla y se evaluaba el sulfato de glucosamina a dosis de 1.500 mg al día durante 4-6 semanas. Los resultados de estos metaanálisis indicaron que, a corto plazo y en comparación con el placebo, tenía un efecto analgésico estadísticamen-

te significativo pero de una magnitud pequeña-mediana. No está bien definida qué magnitud de efecto es suficiente para considerar útil una intervención, pero un valor de 0,2 se suele considerar un efecto leve, 0,5 moderado y 0,8 importante[8]. Los mismos autores de estos metaanálisis remarcaron algunas limitaciones, como el hecho que sólo en uno se hiciese el análisis con intención de tratar o que podría haber un sesgo de publicación. Después se han publicado cinco ensayos más[8-12] y en tres de estos no se han documentado efectos significativos sobre la intensidad del dolor.

El más esperado de los estudios fue el estudio "Glucosamine/chondroitin Artrhitis Intervention Trial" (GAIT), promovido por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos[12]. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico diseñado con el objetivo de evaluar la eficacia de la glucosamina y el condroitín (solos y en combinación) para reducir el dolor y mejorar la capacidad funcional de los pacientes con artrosis de rodilla. Se incluyeron 1.583 pacientes que se distribuyeron aleatoriamente en uno de los 5 grupos siguientes: glucosamina (1.500 mg al día), condroitín (1.200 mg al día), glucosamina y condroitín, celecoxib (200 mg al día) o bien placebo durante 24 semanas. La variable principal fue la proporción de pacientes en los que al final del tratamiento la puntuación del dolor en la escala de WOMAC disminuía más de un 20%. Ni la glucosamina ni el condroitín solos o en combinación fueron mejores que el placebo.

En relación con la eficacia a largo plazo como modificador de estructuras, se han publicado dos ensayos clínicos en pacientes con artrosis de rodilla que han tenido como variable principal la amplitud del espacio intrarticular en la radiografía después de 3 años de tratamiento[13,14]. En los dos ensayos, el espacio intrarticular disminuyó en el grupo tratado con placebo y no varió en los tratados con glucosamina, con diferencias estadísticamente significativas entre grupos. En un metaanálisis de estos dos ensayos se cuantificó una diferencia de 0,27 mm entre los dos grupos (IC 95% de 0,13 a 0,41 mm)[15]. No se sabe si esta variación tan pequeña puede tener relevancia. De hecho, la EMEA considera por ahora que las variables más adecuadas para evaluar la eficacia de los fármacos a los que se atribuyen capacidad para modificar estructuras son clínicas, como la necesidad de prótesis articular, el tiempo hasta necesitar cirugía y la evolución clínica a largo plazo (dolor e incapacidad). La amplitud del espacio articular se considera un método que no está validado por ahora. Podría ser adecuado si se aportasen, además, datos que demostrasen que es una buena variable subrogada. En cualquier caso, se tienen que valorar también variables clínicas.

Los efectos indeseables más descritos en los ensayos han sido gastrointestinales, pero con una frecuencia parecida a la del placebo. Datos de estudios en animales sugirieron una disminución de la tolerancia a la glucosa con su administración. En un estudio aleatorizado de 38 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con dieta o, más habitualmente, con un hipoglucemiante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de hemoglobina glucosilada a los 90 días entre los tratados con glucosamina y condroitín y los que recibieron placebo[16]. Recientemente, se ha comunicado que el sistema de farmacovigilancia australiano ha recibido, en diciembre de 2005, un total de 51 notificaciones de efectos adversos asociados al tratamiento con glucosamina, fundamentalmente erupciones eritematosas, angioedema, urticaria y picor[17].

Condroitín

Los ensayos clínicos hechos con condroitín son, en general, de peor calidad. Cuando se han documentado mejoras sintomáticas en comparación con el placebo, estas han sido poco significativas. En una de los metaanálisis, se seleccionaron ocho ensayos clínicos con condroitín (en todos menos en uno se administraba por vía oral) y se observó un efecto moderado (0,78, IC 95% de 0,60 a 0,95)[7]. En el estudio GAIT no resultó eficaz para reducir el dolor y mejorar la capacidad funcional en pacientes con artrosis de rodilla, ni solo ni combinado con glucosamina. En general, el condroitín ha sido bien tolerado. Los efectos indeseables con los que se ha relacionado más a menudo son gastrointestinales.

No hay datos a largo plazo. En el estudio GAIT se preveía también un subestudio para evaluar si reducen la evolución de la enfermedad y se espera una próxima publicación de esta parte[18]. En los Estados Unidos y en la Gran Bretaña tanto el condroitín como la glucosamina están disponibles como suplemento dietético, mientras que en España son medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud.

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico es un polisacárido glucosaminoglicano presente en el líquido sinovial y en el cartílago. En pacientes con artrosis se ha observado una disminución de sus concentraciones y de la viscosidad del líquido sinovial, y se ha sugerido que la administración por vía intrarticular podría tener efectos locales beneficiosos. Hay diferentes derivados comercializados, con procesos de obtención, peso molecular y condiciones de registro diferentes. Uno de estos (Hyalgan®) está registrado como medicamento; el resto están registrados como productos sanitarios. Hay diversos ensayos publicados donde se ha comparado la eficacia sintomática del ácido hialurónico con el placebo, los antiinflamatorios no esteroidales y los glucocorticoides, con unos seguimientos máximos de 6 a 12 meses. Dos metaanálisis ponen en duda la eficacia[19,20]. En uno, donde se incluyeron 22 ensayos doble ciego o simple en pacientes con gonartrosis, indica, en el mejor de los casos, un efecto analgésico moderado[19]. En comparación con los

glucocorticoides, en tres ensayos clínicos con unos 190 pacientes en total, la mejora sintomática fue similar; la disminución del dolor más rápida con el glucocorticoide, y la duración del efecto más prolongado con el ácido hialurónico[21]. De todos modos, hay que tener en cuenta que las pruebas de eficacia de los glucocorticoides en esta indicación también son limitadas.

En un estudio, un tercio de los pacientes presentaban cambios en la morfología articular (evaluada en la biopsia después de una artroscopia) a los 6 meses[22]. Sólo hay un ensayo clínico a largo plazo (1 año) donde la variable principal de eficacia fue de tipo estructural (cambios en la amplitud del espacio articular) y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las personas tratadas con ácido hialurónico y las tratadas con placebo[23].

La toxicidad del ácido hialurónico se relaciona sobre todo con la vía y la técnica de administración. Se han descrito signos de inflamación articular transitoria durante 3 o 4 días y casos aislados de sinovitis grave y de anafilaxis. Hay riesgo de artritis infecciosa si no se administra en condiciones de asepsia y se contraindica en personas alérgicas a las proteínas de ave. Está aprobado para el tratamiento sintomático del dolor en la artrosis de rodilla.

Diacereína

La diacereína es un compuesto de estructura antraquinónica. En estudios in vitro y en animales se ha observado que inhibe la síntesis de interleukina-1 y la producción y liberación de metaloproteasas, que intervienen en la degradación del cartílago. En los ensayos publicados hasta ahora, una proporción importante de los pacientes se retiran antes de acabar. En un estudio de 483 pacientes con artrosis de rodilla se compararon 3 dosis diferentes de diacereína (50, 100 y 150 mg al día) y placebo durante 16 semanas y se retiraron del estudio un 34,3% de los pacientes[24], sobretodo por falta de eficacia o efectos indeseables (principalmente diarrea en el grupo de dosis más altas). En el análisis por intención de tratar, el grupo de 100 mg fue el único en que se observaron cambios significativos en la puntuación de la escala analógica visual. En otro estudio que incluyó 288 pacientes con artrosis de cadera se compararon tenoxicam (20 mg al día), diacereína (100 mg al día), los dos (tenoxicam y diacereína) y placebo durante 8 semanas[25]. El grupo tratado con diacereína consumió más analgésicos de rescate que los grupos que tomaban tenoxicam, y la disminución del dolor intenso y la mejoría funcional no fueron significativamente mejores que con placebo.

En cuanto a modificación de estructuras, hay publicado un ensayo en pacientes con artrosis de cadera (n=507) en el que se compararon, durante 3 años, 100 mg de diacereína al día y placebo[26]. De nuevo, el porcentaje de pacientes retirados del estudio fue alto (48% con diacereína y 45% con placebo), principalmente por efectos indeseables con diacereína (25% en comparación con un 12% con placebo) y falta de eficacia o bien colocación de una prótesis (28% con diacereína y 19% con placebo). La proporción de pacientes que presentaron progresión radiológica (disminución del espacio intrarticular de 0,5 mm como mínimo) fue menor con diacereína. En este ensayo no se observaron diferencias en cuanto a los síntomas.

El efecto adverso que se produce más a menudo es la diarrea, y se atribuye al parecido estructural con los laxantes antraquinónicos. Se ha descrito en aproximadamente el 30% de los pacientes en los ensayos clínicos y ha motivado la retirada del tratamiento en el 3,5-9%. Otros efectos descritos son dispepsia, dolor epigástrico, pigmentación de la mucosa cólico-rectal (melanosis colónica) y oscurecimiento de la orina.

Conclusión

Por ahora, con ninguno de los fármacos llamados “de acción lenta” se ha demostrado que se modifique la evolución de la artrosis. Con glucosamina hay dos ensayos clínicos a largo plazo (3 años) en que se ha documentado una modificación menor del espacio intrarticular en radiografías de pacientes con gonartrosis leve-moderada, pero la diferencia es muy pequeña y, además, no está claro que esta observación se traduzca en una mejor capacidad funcional o disminución de la necesidad de cirugía. Por otro lado, cada vez se pone más en duda que tengan un efecto analgésico. En qualquier caso, los metaanálisis de los primeros ensayos clínicos con glucosamina, condroitín y ácido hialurónico indicaban un efecto analgésico de magnitud pequeña o moderada en la artrosis de rodilla, pero con la duda que fuera un efecto sobrevalorado por un sesgo de publicación. Los resultados de un estudio más reciente promovido por el Instituto Nacional de Salud norteamericano muestran que ni la glucosamina ni el condroitín tienen más efecto analgésico que un placebo. En los Estados Unidos y la Gran Bretaña tanto el condroitín como la glucosamina están disponibles como suplemento dietético, mientras que en España son medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud.

Bibliografía

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. [Consultado el 17.03.2006]. Disponible en: http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/078497en.pdf

3 Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical develop-

ment programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA). [Consultado el 17.05.2005]. Disponible en: 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 (ESCISIT). 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 (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2006. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida 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 antiinflammatory 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, 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: 2113-23.

15 Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symtomatic 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 Healt and Human Services. Nationat Institutes for Health. Questions and answers: NIH glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial (GAIT). [Consultado el 17.05.2006]. Disponible en: http://nccam.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. Intraarticular 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, Haraqui 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. Artrhitis 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.

Fecha de redacción: **Mayo 2006**

En el próximo número: **Nuevos anticonceptivos hormonales**

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, Mª José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, Mª 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 Monterde 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